الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الجلدية والزهرية

الجدرات : مقاربة علاجية

Keloids : Therapeutic Approach

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدكتوراة في الأمراض الجلدية

إعداد

الدكتورة لميس بوشي

إشراف
الأستاذ المساعد د.نضال حمادي
رئيس قسم الأمراض الجلدية
جامعة دمشق

إشراف مشارك
الأستاذ المساعد د. وفيق عيد
رئيس قسم الجراحة التجميلية
جامعة دمشق

2010

الإهداء

أهدي عملي هذا مع باقة حب ووفاء لعائلتي الكبيرة، وعائلتي الصغيرة، أصدقائي، زملائي، وإلى كل من استشارني.

لميس



كلمة شكر

لابد لي بعد مسيرة سبع سنوات في طب الجلد أن أتوجه بالشكر والامتنان للأستاذ الفاضل الدكتور صالح داود الذي كان لي منبراً وقدوة، وأعطاني من علمه وخبرته الكثير، وشجعني للوصول إلى حيث أنا الآن.

كما أتقدم بالشكر والعرفان للدكتور نضال حمادي لإشرافه على رسالتي وتوجيهاته التي أثرتها بكل ما هو مفيد وجديد، وللدكتور وفيق عيد الذي بذل جهداً كبيراً في إجراء العمليات الجراحية والمتابعة و النصح والإرشاد الذي قدمه لي خلال ٣ سنوات من العمل المتواصل معاً، لنصل إلى ما حققناه في هذه الأطروحة.

وختاماً، أتقدم بالشكر الجزيل للدكتور ثائر الدوري الذي ساهم بتقديم التوجيه وأمدني بأحدث المراجع العلمية لإثراء دراستي بكل ما هو جديد، وللأستاذ الدكتور ابراهيم كلداري رئيس قسم الأمراض الجلدية في جامعة الإمارات لما قدمه لي من دراسات ومجلات علمية حديثة.



بطاقة شكر

أتقدم بالشكر والتقدير لأعضاء لجنة التحكيم:

- الأستاذ الدكتور صالح داود-قسم الأمراض الجلدية- جامعة دمشق.
- الأستاذ الدكتور رضا كنهوش- قسم الجراحة التجميلية- جامعة دمشق.
- الأستاذ الدكتور أنور دندشلي- قسم الأمراض الجلدية- جامعة حلب.
- الأستاذة الدكتورة هند داود- قسم الأدوية- جامعة دمشق.
- الأستاذ المساعد الدكتور نضال حمادي- قسم الأمراض الجلدية- جامعة دمشق.
- المدرس الدكتور عمر ليلا- قسم الأمراض الجلدية- جامعة دمشق.
- المدرس الدكتور أنور حسينية- قسم الجراحة التجميلية- جامعة دمشق.

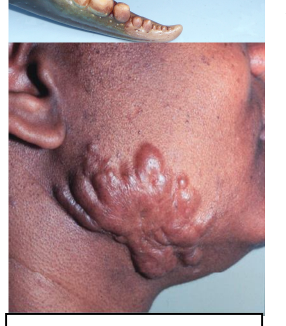
وأتمنى أن ينال عملي هذا تقديرهم واستحسانهم.

الجدرات والندبات الضخامية
Keloids and Hypertrophic Scars

Introduction [1] المقدمة

تنجم الندبات الضخامية hypertrophic scars و الجدرات keloids عن فرط النمو و التكاثر لنسيج ليفي كثيف, و تتلو غالباً الرضوض و الأذيات الجلدية. يمتد التليف في الجدرات إلى خارج حدود الجرح الأساسي ولا يتراجع بشكل عفوي و يميل للنكس بعد الاستئصال.

لمحة تاريخية [١-١٤]
Historical aspect



الشكل (١)
الجدرة ومخلب السرطان

سجل أول وصف للجدرات على papyrus في مصر عام ١٧٠٠ قبل الميلاد, و

كان Alibert أول من استخدم عبارة cheloide عام ١٨٠٦ لوصفها وهي مشتقة من الكلمة اليونانية chele و تعني مخلب السرطان crabs claw لتصف الامتداد الخارجي للنسيج الليفي باتجاه الجلد السليم المحيط بالجدرة, الشكل (١). كما أطلق عليها أيضاً cancer-like "cancroids" لوصف

سلوكها العدواني في الامتداد والنمو.



الشكل (٢)
الندبة الضخامية

أما الندبات الضخامية hypertrophic scars فهي آفات ليفية حمراء اللون حاكة مرتفعة إلا أنها لا تمتد خارج حدود الأذية البدئية, و قد تتراجع جزئياً بشكل عفوي. و هي شائعة بعد الحروق الجلدية والأذيات الأخرى التي تطال الأدمة العميقة، الشكل (٢).

شفاء الجروح (٧-٩) wound healing

تعتبر عملية شفاء الجروح عملية معقدة تتضمن بناء الأنسجة و الخلايا على طبقات (٦). و رغم التطور الكبير الذي طرأ على علم شفاء الجروح إلا أن هناك الكثير من الخطوات التي لم تكتشف بعد, وقد ينفتح بانكشافها أبواب جديدة و أفق أكبر لعلاج الندبات المعيبة. تقسم الأحداث في شفاء الجروح إلى ٣ أطوار:

١- الطور الالتهابي و يشمل الإرقاء الدموي و تدفق الخلايا الالتهابية.

٢- الطور التكاثري.

٣- طور النضج.

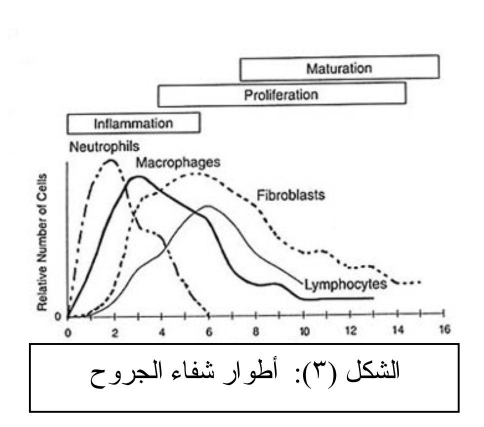
أولاً - الطور الالتهابي

- *الإرقاء الدموي:*

بعد الأذية مباشرة تتقبض الأوعية الدموية و تلتصق الصفيحات بجدر الأوعية المتأذية و تطلق الأدينوزين ثنائي الفوسفات ADP الذي يزيد من تكدس الصفيحات و تجمعها مما يؤمن الإرقاء الكامل.

- *الطور الالتهابي*

يبدأ هذا الطور بتحرر مجموعة من السيتوكينات من الحبيبات ألفا من الصفيحات مثل عامل النمو المشتق من الصفيحات PDGF وعامل النمو التحولي بيتا TGF-b و عامل الصفيحات الرابع , إضافة لتحرر الهيستامين و السيروتونين التي تسبب توسع الأوعية الدموية المنقبضة مما يتيح تدفق الخلايا الالتهابية لمكان الجرح.



الشكل (٣): أطوار شفاء الجروح

تعتبر كثيرات النوى المعتدلة أول الخلايا الواصلة لمكان الأذية حيث تبدأ بالنزوح خلال ٦ ساعات, و تصل لعددها الأعظمي بعد ٢٤-٤٨ ساعة, و تبدأ بالرحيل بعد ٧٢ ساعة لتقوم بتنظيف الجرح من الركام الخلوي و طهو و بلعمة الباكتريا وقتلها من خلال الجذور المؤكسدة. تبدأ الوحيدات monocytes بالنزوح للجرح بعدها و تتحول إلى خلايا بالعة macrophage لتساهم في عملية تنظيف الجرح و تنتج مجموعة من عوامل النمو التي تنظم تكاثر و تضاعف الخلايا البطانية و الخلايا العضلية الملساء مثل عامل النمو التحولي TGF والسيتوكينات و IL1 و العامل المنخر للورم TNF وعامل النمو المشتق من الصفيحات PDGF. الشكل (٣) والجدول (١).

ثانياً - الطور التكاثري

ويبدأ بعد ٧٢ ساعة من الأذية ويستمر ٤-٦ أسابيع في الجروح النظيفة و غير الملوثة, وتحصل فيه أهم أحداث شفاء الجرح وهي:

إعادة التبشرن re-epithelialization

تشكل أوعية جديدةneoangiogenesis

ترسب ألياف الكولاجينcollagen deposition

ترسب اللحمة خارج الخلوية matrix deposition

- تتم عودة التبشرن باكراً خلال عملية شفاء الجرح. تهاجر خلايا البشرة بشكل طبيعي لتغطي الغشاء القاعدي و تستعيد البشرة بناءها الطبيعي خلال ٢-٣ أيام إذا كان الغشاء القاعدي سليماً كما في حروق الدرجة الاولى. أما عند تأذي الغشاء القاعدي, تهاجر الخلايا من المحيط و من الملحقات إلى المركز ثم تنقسم لتشكل طبقة رقيقة من الخلايا البشروية التي تشكل جسراً يغطي الجرح. ويبدو أن العامل المفتاحي في هذا هو عامل النمو البشروي EGF.

- تتشكل الأوعية الجديدة تحت تأثير عامل نمو مصورات الليف القاعدي bFGF وعامل النمو الوعائي البطاني VEGF, وتؤمن هذه الأوعية المتشكلة الغذاء اللازم للجرح و النسيج الحبيبي المتشكل, وإن فشل هذه الأوعية بالتشكل بكمية كافية يقود لجروح مزمنة غير شافية. يتشكل النسيج الحبيبي الالتهابي كمرحلة أخيرة لطور التكاثر حيث تترسب المادة الأساسية في سرير الجرح ثم يترسب الكولاجين.

- تهاجر الخلية المصورة لليف للجرح في اليوم ٥-٧ من الأذية و تركب كولاجين جديد من النمط I وIII , حيث يسيطر النمط III في المراحل الباكرة ليتراجع مع نضج الندبة و يحل محله النمط I. كما تركب مصورات الليف عوامل اللحمة خارج الخلوية مثل الفيبرونكتين و هيبارين سلفات و كوندريتين سلفات و كيراتان سلفات و البروتيوغليكان. يصل تراكم الكولاجين في الجرح الطبيعي للذروة في الأسبوع الثالث.

ثالثاً - طور التقولب remodeling **أو طور النضج** maturation

تبدأ بعد الأسبوع الثالث تبدلات على الجرح تسمى التقولب أو النضج و قد تستمر عدة سنوات بعد الأذية البدئية. يترسب الكولاجين في الجرح بشكل متوازن بين التركيب والتقويض, مما يسبب عدم ازدياد كمية الكولاجين المترسبة في الندبة. يحدث انكماش الجرح بسبب تراكم الخلايا الليفية العضلية myofibroblast التي تشبه العضلات الملس ويكون هذا الانكماش في ذروته في الأسبوع ١٢.

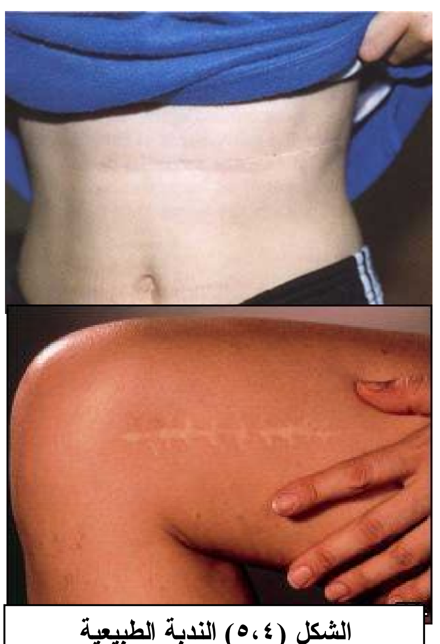
السيتوكين	الخلية المنشأ	الوظيفة
PDGF عامل النمو المشتق من الصفيحات	الصفيحات الخلايا البالعة الخلية البطانية	الانجذاب الكيماوي للخلايا محرض لتكاثر مصورات الليف محرض لتشكل أوعية جديدة تحرض انكماش الجرح
TGF-alpha عامل النمو التحولي ألفا	الخلايا البالعة اللمفاويات التائية الخلايا الكيراتينية	محرض تكاثر وانقسام الخلايا الكيراتينية محرض لتكاثر مصورات الليف محرض لهجرة الخلايا الكيراتينية
TGF-beta عامل النمو التحولي بيتا	الصفيحات اللمفاويات التائية الخلايا البالعة الخلايا البطانية الخلايا الكيراتينية	الانجذاب الكيماوي للخلايا محرض لتشكل أوعية مستحدثة محرض للتكاثر الليفي
عامل النمو البشروي EGF	الصفيحات الخلايا البالعة	محرض لانقسام وتكاثر مصورات الليف والخلايا الكيراتينية محرض لهجرة مصورات الليف والخلايا الكيراتينية
عامل نمو مصورات الليف FGF	الخلايا البالعة الخلايا البدينة اللمفاويات التائية الخلايا البطانية	الانجذاب الكيماوي تكاثر مصورات الليف تكاثر الخلايا الكيراتينية تحريض تركيب أوعية مستحدثة
عامل نمو الخلايا الكيراتينية KGF	الخلايا المصورة لليف	تحرض تكاثر وتمايز وانقسام الخلايا الكيراتينية

الوظيفة	الخلية المنشأ	السيتوكين
تحرض الخلايا البالعة تحرض تكاثر مصورات الليف تحرض تشكل أوعية جديدة	الخلايا البالعة الخلايا البدينة اللمفاويات التائية	عامل نخرة الورم TNF
IL1 تسبب الحمى, تحرر الهرمونات القشرية الكظرية, تحرض عامل نخرة الورم ألفا, والانترفرون غاما. تحرض الخلايا المحببة والبطانية IL2 تفعل الخلايا البالعة واللمفاويات التائية و الخلايا القاتلة بطبيعتها والخلايا القاتلة المفعلة باللمفوكين, تفعل تكاثر اللمفاويات البائية والتائية وتسبب الحمى. IL6 يحرض الحمى, تحرر بروتينات الطور الالتهابي الحاد من الكبد IL8 تعزز من التصاق العدلات والانجذاب الكيماوي ونزع التحبب للخلايا المحببة كثيرة النوى.	الخلايا البالعة الخلايا البدينة اللمفاويات التائية الخلايا الكيراتينية	الإانترلوكين IL1-IL2-IL6-IL8
تفعل البالعات تثبط تكاثر مصورات الليف	اللمفاويات مصورات الليف	الانترفيرون ألفا- بيتا- دلتا INF alph, beta, delta
تقبض وعائي قوي	خلايا الجرح المتأذية	الترمبوكسان TxA2

الجدول (١) : أهم السيتوكينات والدور الذي تقوم به أثناء عملية شفاء الجروح

ولا بد قبل الحديث عن هذه الندبات الباثولوجية أن نتعرف قليلاً على التندب الطبيعي وآلية شفاء الجروح.

الندبة [١-١٣] SCAR



الشكل (٥،٤) الندبة الطبيعية

تتصف الندبة الطبيعية (بعد نهاية النضج) بالمميزات السريرية التالية : تكون مسطحة, بيضاء, طرية, مرنة,و غير مؤلمة . الشكل (٥،٤).

مجهريا: تمثل الأدمة مخططاً نظامياً مع اتجاه ألياف الكولاجين بشكل موازي لسطح البشرة, ويكون هذا الأخير من النمط الناضج (النمط I). قطر ألياف الكولاجين من ٤٠٠ إلى ١٥٠٠ نانومتر مع متوسط ١٠٠٠ نانومتر, ويقترب من قطر ألياف الكولاجين في الأدمة الطبيعية ولكن لا يصل عليه . تكون الألياف المرنة موجودة ولكن بكمية أصغرية.

ومن وجهة النظر الخلوية, لا تكشف خلايا الليفية العضلية Myofibrobalst , وتكون مصورات الليف في طور الراحة وعددها قليل حتى أن النسيج يسمى لاخلوياً.

كيماوياً, يلاحظ وجود مقادير منخفضة من الغلوكوز أمينو غليكان مع محتوى منخفض من الماء (ولكن أعلى بقليل من محتوى الجلد الطبيعي) , وتكون مقادير الكولاجين مرتفعة قليلاً ومستقرة مع نشاط حال للكولاجين (كولاجينازي) منخفض.

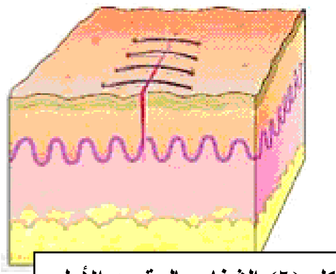
العناصر الأخرى

تكون الخلايا البدينة قليلة العدد ومقادير الهيستامين معادلة لمستوياته في الجلد الطبيعي. تقترب التوعية الدقيقة لهذه الندبات من توعية الأدمة الطبيعية ولكن تكون بنيتها مختلفة. لا يوجد انسداد في لمعات الأوعية الدموية التي تميز الندبات الضخامية في طور التراجع.

ومن وجهة النظر المناعية فإن محتوى الندبة من الغلوبولينات المناعية (IgG) يكون أعلى بقليل من محتواها في الأدمة الطبيعية ولكن يبقى خفيفاً. يكون الأنتي تربسين ألفا – ١ والماكروغلوبين ألفا ٢ موجودين ولكن بمقادير ضعيفة. وبالمجمل فإن الندبة الناضجة الطبيعية منتظمة من حيث هندسة الألياف و الأوعية ضمنها ويكون النشاط الاستقلابي فيها متباطئاً.

أنماط شفاء الجروح [١٣]

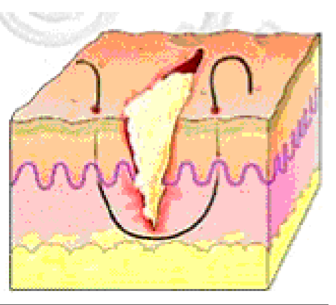
الشفاء بالمقصد الأول أو الشفاء البدئي



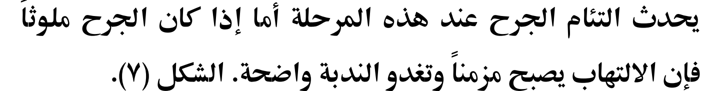
يحدث الشفاء بالمقصد الأول خلال ساعات من إعادة إصلاح الجلد كامل السماكة, ويتم عند مقاربة وإطباق حواف الجرح بصورة كاملة كما يحدث عند الخياطة المباشرة للجرح، الشكل (٦).

الشكل (٦) الشفاء بالمقصد الأول

الشفاء بالمقصد الأول المتأخر



ويحدث عندما لا تتم مطابقة حواف الجرح مباشرة بعد حدوث الأذية, وهذا النمط هو الذي يحدث في حال الجروح الملوثة إذ يتم الإغلاق الجراحي هنا لكن بشكل متأخر . بعد ٤ أيام تتم بلعمة الأنسجة و إعادة التبشرن و ترسب الكولاجين الجديد المستحدث. تتحول الخلايا البالعة إلى خلايا بشرانية ويتشكل حبيبوم, وغالباً ما

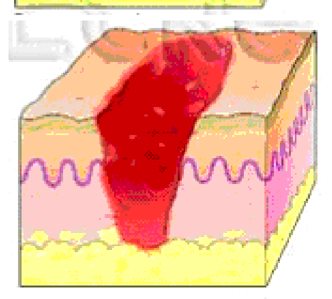


يحدث التئام الجرح عند هذه المرحلة أما إذا كان الجرح ملوثاً فإن الالتهاب يصبح مزمناً وتغدو الندبة واضحة. الشكل (٧).

الشكل (٧) الشفاء بالمقصد الأول المتأخر

الشفاء بالمقصد الثاني

ينجم الشفاء بالمقصد الثاني عن التئام الجرح من خلال ارتكاس التهابي أشد بكثير من الشفاء بالمقصد الأول وبالتالي تتشكل كمية أكبر من النسيج الحبيبي الالتهابي . يسبب هذا النمط انكماش أشد في حواف الجرح. تتمايز مصورات الليف إلى مصورات الليف العضلية التي تسبب تقلص يشبه تقلص العضلات الملس وتبلغ هذه الخلايا



أقصى تركيزها في اليوم ١٠-٢١. يحدث هذا كجزء من شفاء الجروح في الجروح جزئية السماكة التي تصيب البشرة وجزء من الأدمة فقط. يكون التبشرن هو الآلية الأساسية التي يحدث فيها شفاء الجرح ولا يعتبر انكماش الجرح حدثاً أساسياً في شفاء الجروح هنا إذا كانت البشرة والأدمة السطحية فقط هي المصابة. الشكل (٨).

الشكل (٨) الشفاء بالمقصد الثاني

الندبات الباثولوجية

ينطوي تحت هذا المصطلح كل من الندبات الضخامية والجدرات, تنجم هذه الندبات عن خلل في تنظيم الظواهر التي تهيمن على التندب وتطور الندبة مؤدية إلى ندبة تبقى غير ناضجة لفترة طويلة وحتى لزمن غير محدد, و تكون مقرا للالتهاب المزمن .

ما الذي يحدث في الجدرات و الندبات الضخامية[١٣-١٥]

إن شفاء الجرح الطبيعي هو حصيلة توازن دقيق بين إنتاج الكولاجين و تخرب الأنسجة الذي تتواسطه الميتالوبروتيناز. في طور النضج الطبيعي يبدأ الجرح بالتراجع فيما يتعلق بالاحمرار و التليف بسبب توقف المحرضات التي حثت على نموه . تبدي مصورات الليف المشتقة من الجدرات والندبات الضخامية زيادة كبيرة في معدل تكاثرها و انقسامها مقارنة مع الأنسجة الطبيعية مع زيادة إنتاج الكولاجين بمعدل ٢٠ ضعف الحالة الطبيعية في الجدرات و ٣ أضعاف الطبيعي في الندبات الضخامية. كما أن نسبة الكولاجين III إلى الكولاجين I تكون مرتفعة أيضاً...وهذا يقترح أن تنظيم إنتاج الكولاجين I تنازلياً لا يكون كافياً في الجدرات.

كما وجد أيضاً– إضافة للفعالية التكاثرية العالية لمصورات الليف و ازدياد انتاج الكولاجين– أن هناك ازدياد يقدر بأربعة أضعاف في إنتاج الفيبرونكتين مقارنة مع الندبات الطبيعية.

يبدو أن إشارات التلقيم الراجع السلبي **negative feedback signals** تغيب في التندب المعيب مسببة زيادة غير مضبوطة في تكاثر الفيبروبلاست و زيادة النكس بعد المعالجة.

هل الجدرات زيادة تركيب الكولاجين أم نقص تقويضه؟ [١٣]

- يكون مستوى أنزيم بروليل هيدروكسيلاز **prolyl hydroxylase** وهو الانزيم المسؤول عن إضافة جذر الهيدروكسيل إلى البروليل أثناء تركيب الكولاجين زائداً وهذا يقترح أن تركيب الكولاجين الزائد هو العامل المسؤول.
- كما أن مصورات الليف المشتقة من الجدرات تبدي زيادة في إنتاج الكولاجين و اللحمة خارج الخلوية و الميتالوبروتيناز مقارنة مع مصورات الليف المشتقة من الجلد الطبيعي في المزارع النسجية.
- مزارع مصورات الليف في الزجاج تبدي أن انتاج الكولاجين يكون زائداً في الجدرات و أن هذا الانتاج الزائد يستمر حتى بعد نقل هذه الخلايا إلى المزارع النسجية في الزجاج.

- لا يوجد فرق في كثافة الخلايا المصورة لليف بين الجلد الطبيعي و الجدرات و هذا يثبت أن الندبة لا تنتج عن تكاثر مصورات الليف و إنما عن أن كل خلية تنتج مزيداً من الكولاجين مقارنة مع الحالة الطبيعية.

وعلى العكس:قد تنتج الندبات الضخامية و الجدرات عن نقص في تقويض الكولاجين:

- تبدي مستويات ماكروغلوبين ألفا-٢ انخفاضاً في الجدرات و لها دور واضح و معروف في تثبيط الكولاجيناز المسؤول عن انحلال الكولاجين.
- تناقص مستويات الأنزيمات التي تقوض اللحمة MMP .

الفرق بين الندبات الضخامية و الجدرات [٩-١٢, ١٣]

الندبات الضخامية و الجدرات وجهان لعملة واحدة , و طرفان في نفس الاضطراب وهو خلل في آلية شفاء الجروح. يتطلب كل من طور البناء anabolic و الهدم catabolic حوالي ٦-٨ أسابيع بعد الأذية البدئية حيث يكتسب الجرح حوالي ٣٠-٤٠٪ من قوة الشد للجلد السليم. و مع نضج الندبة, تزداد قوة الندبة بسبب حدوث الروابط التصالبية بين الياف الكولاجين و في هذه المرحلة تكون الندبة عادة حمراء و سميكة لكنها تميل للتراجع تدريجياً على مدى عدة أشهر إلى أن تتسطح تماماً و تصبح بيضاء و طرية و ناضجة[١٥].


الشكل (٩) الندبة الضخامية


الشكل (١٠) الجدرة

إذا اضطرب التوازن بين مرحلتي البناء و الهدم, تتراكم كمية من الكولاجين أكثر من تلك التي تتقوض و تنمو الندبة في جميع الاتجاهات و تبدو مرتفعة و حمراء و غزيرة التوعية, و تصنف هذه الندبات ذات النمو الزائد كندبات ضخامية أو جدرات.

الشكلان (٩،١٠) يوضحان الفرق السريري بين الجدرات والندبات الضخامية.

- **التطور الزمني**[١٤]



الشكل (١١،١٠) الندبة الضخامية والتراجع العفوي مع الوقت

قد يكون الفرق بين الجدرات و الندبات الضخامية صعب التمييز في المراحل الباكرة من تشكل الندبة ولعل أول تحد يواجه الطبيب هو وضع التشخيص في المراحل الباكرة التي يبدأ فيها المريض بالشكاية إلا أن الفرق يغدو واضحاً في السير و الامتداد و الشكل مع تقدم الوقت. تتضح الصورة بعد حوالي ٢-٣ أشهر من الأذية حيث تميل الندبة الضخامية للاستقرار بينما تنمو الجدرة و ترتفع و تصبح ذات سطح أحمر أو زهري لماع و تبدأ بتجاوز حدود الأذية. تبدأ الندبة الضخامية باكراً خلال الأسابيع الأربعة الأولى التالية لأذية الجلد , و تكون مرتفعة, حمراء أو زهرية اللون و أحياناً حاكة لكنها لا تتجاوز حدود الأذية البدئية بينما تمتد الجدرات للنسج الطبيعية المجاورة و نادراً ما تتراجع بمفردها. ومع الوقت تميل الندبات الضخامية للتراجع بينما تستمر الجدرات في النمو دون أن تشهد طور التراجع. يوضح الشكل (١١،١٠) التراجع العفوي مع الزمن في حالة الندبات الضخامية.

- **التوضع**[٤-١٤]

تتوضع الجدرات في المناطق الغنية بالغدد الزهمية مثل أعلى الجذع والكتفين والفك السفلي ونادراً ما تصادف على المفاصل, بينما تشاهد الندبات الضخامية على المناطق المعرضة لقوى الشد لذلك تكثر على الجروح التي تصيب المفاصل لاسيما السطوح الانبساطية كالركبة والمرفق.

- **الحجم**[٤-١٤]



الشكل (١٢) جدرة على الأذن

يلعب حجم الأذية البدئية دوراً في حجم الندبة الضخامية و كلما كانت الأذية أكبر كلما كان الندبة الضخامية أكبر و بالعكس, بينما لا نجد هذا التناسب بين حجم الأذية البدئية وحجم الجدرة التي قد تأخذ أحجاماً كبيرة جداً بصورة تالية لأذية صغيرة كتلك الجدرات التالية لثقب الأذن, الشكل (١٢).

نادراً ما ترتفع الندبة الضخامية أكثر من ٤ ملم فوق سطح الجلد بينما ترتفع الجدرة و تنمو بشكل عقيدي[١٣-١٤] . يوضح الجدول (٢) أهم الملامح السريرية التي تساعدنا في التمييز بين الحالتين.

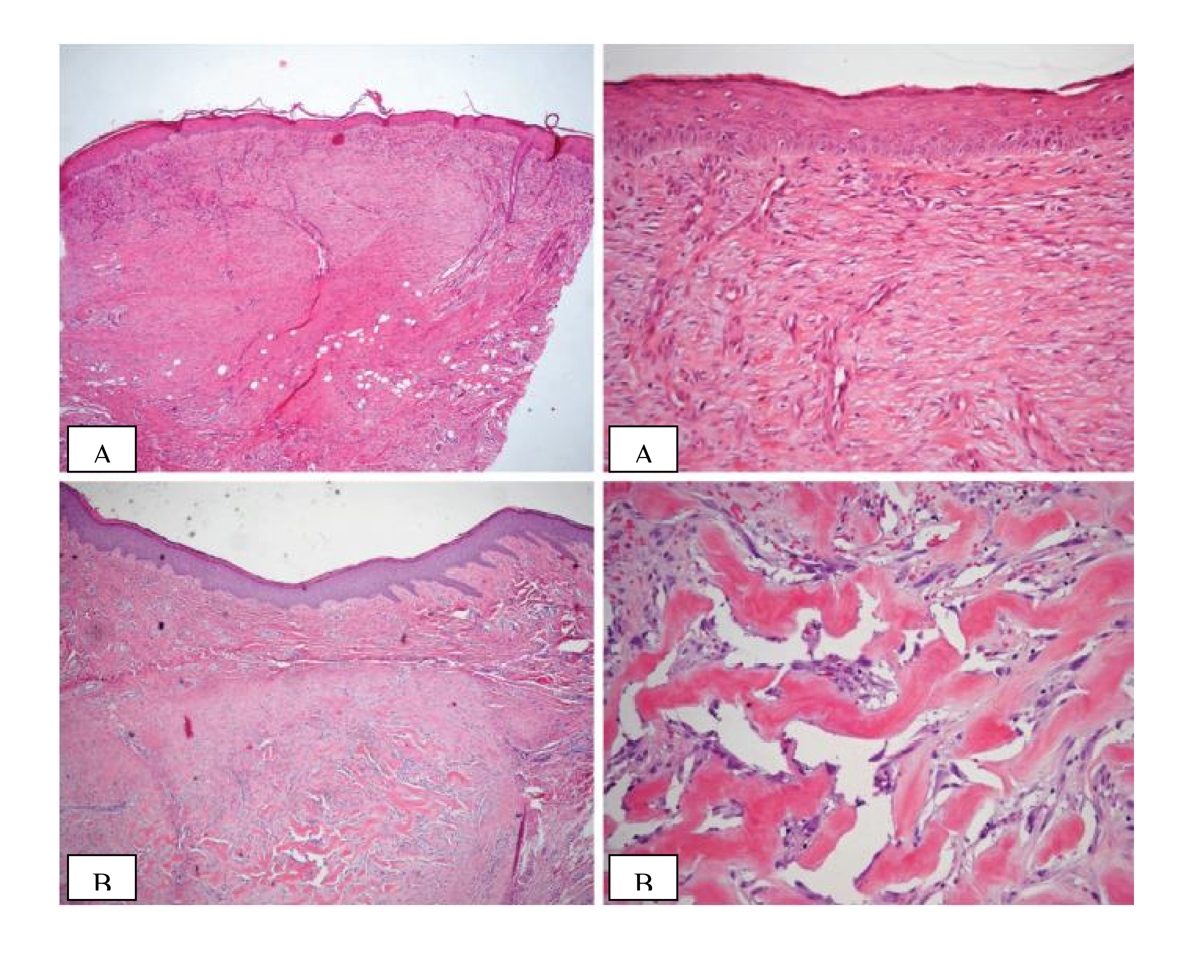
الندبات الضخامية	الجدرات
تتطور مباشرة بعد الأذية	قد تتأخر بالظهور حتى عدة أشهر بعد الأذية
تتحسن غالباً مع الوقت	من النادر أن تتحسن مع الوقت
تبقى ضمن حدود الأذية	تتجاوز حدود الأذية
تظهر عندما يتقاطع الجرح مع المفاصل أو مع خطوط الشد	تظهر على شحمة الأذن, القص, الكتفين, و نادراً على المفاصل.
تتحسن بالجراحة المتقنة	تسوء بالجراحة
نسبة الوقوع متواترة	نسبة الوقوع نادرة
لا تترافق مع اللون الداكن	تترافق مع الجلد الأسود و الأسمر

الجدول (٢) الفرق السريري بين الجدرات والندبات الضخامية.

- **الفحص النسجي** [١٦]

تساعد النسجيات – إضافة للسريريات– في التمييز بين الحالتين. يحتوي الجلد الطبيعي حزم من ألياف الكولاجين التي تتوازى مع سطح البشرة و ترتبط مع الحزم الأخرى بواسطة لييفات كولاجين ناعمة جداً . في الندبات الضخامية تكون حزم الكولاجين أعرض من الطبيعي و متموجة إلا أنها تبقى موازية لسطح الجلد, بينما لا تتواجد حزم ألياف الكولاجين بشكل فعلي في الجدرات و إنما نجد ألياف من الكولاجين I و III بشكل عشوائي لتشكل صفائح sheets عشوائية التوضع ولا تتوازى بالضرورة مع سطح البشرة.. أكثر الفروقات النسجية وضوحاً وجود ألياف عريضة زهرية متجانسة هيالينية من الكولاجين في الجدرات تصطف بشكل عشوائي, إلا أنها لا تتواجد في الندبات الضخامية.

أوضح كل من Kischer وBrody [١٦] أن عقيدة الكولاجين هي الوحدة البنيوية الأساسية في كل من الندبات الضخامية و الجدرات. تحتوي هذه العقيدة (التي لا تتواجد في الندبة الناضجة) على الخلايا الصانعة لليف بشكل غزير و تصطف ألياف الكولاجين بشكل كثيف جداً فيها حيث تكون سميكة و هيالينية و عشوائية التوضع و الاصطفاف ويسمى هذا النوع بالكولاجين الجدري Keloidal collagen.



الشكل (١٣) الفرق بين الندبة الضخامية (A) والجدرة (B) بالفحص النسجي

كما و تختلف الندبات الضخامية و الجدرات عن الجلد السليم بتوعيتها الغزيرة ووجود كثافة كبيرة للخلايا الميزنشيمية وسماكة طبقات البشرة. وفي كلتا الحالتين تكون كثافة الكولاجين أكبر من الندبة الطبيعية و لا نجد ملحقات كالغدد الزهمية و الأجربة الشعرية كما لا تتواجد rete ridges . تبدو البشرة مسطحة بسبب ضغط حزم الكولاجين لكنها تكون طبيعية و تتوضع ألياف الكولاجين في الطبقة المتوسطة و العميقة من الأدمة.

- **الكيمياء النسجية** (١٧)

قد يكون التمييز باستخدام المجهر الضوئي light microscopy صعب أحياناً, و لعل التمييز الأكيد بينهما يكمن في التشريح المرضي النسجيhistopathology و المجهر الالكتروني و الكيمياء البيولوجية biochemically و الفيزيولوجية المرضية pathophysiology.

في كل من الندبات الضخامية و الجدرات تكون نسبة النمطIII من الكولاجين أعلى من الطبيعي, ويبدو أن مصورات الليف fibroblast ومصورات الليف العضلية myofibroblast هي المسؤولة عن الترسب الزائد لألياف الكولاجين و اللحمة خارج الخلوية GAGs.

إن ارتفاع بعض البروتينات من مصورات الليف مثل TGF-beta و PDGF يعني أن هناك استمرار لإشارات شفاء الجروح بدون تلقيم راجع سلبي و هو متواجد في الحالتين.

تبدي نسبة كبيرة من مصورات الليف العضلية في الندبات الضخامية زيادة التعبير عن بروتينات العضلات الملس مثل α-smooth muscle (α-sm) actin و desmin . لا تتواجد هذه الخلايا التي تعبر عن α-sm في الندبات الطبيعية أو في الجدرات و تتحدد في جدر الأوعية الدموية فقط في كلتا الحالتين.

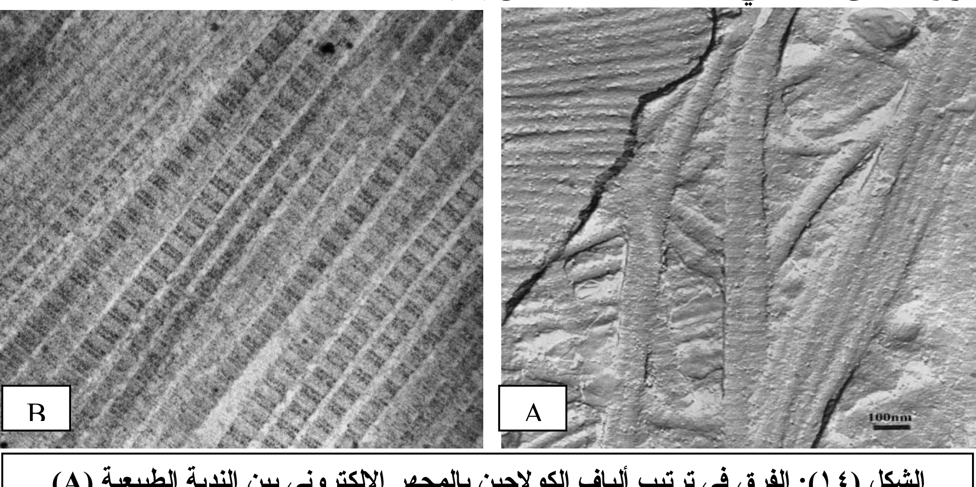
هناك اختلافات كيميائية حيوية أخرى في الجدول (3) الذي يوضح أهم الملامح النسجية والكيميائية النسجية التي تساعد في تمييز الجدرات عن الندبات الضخامية.

	الندبات الضخامية	الجدرات
حزم ألياف الكولاجين	ناعمة, ذات بنية منتظمة, متموجة, موازية للبشرة	كبيرة, ثخينة, مرصوصة, عشوائية التوضع
مصورات الليف العضلية	موجودة	غائبة
التعبير عن الأكتين ألفا	بشكل عقيدي	حول جدر الأوعية الدموية
التعبير عن PCNA	تعبير قليل	تعبير زائد
ترسب الموسين (المخاطين)	سلبي	بؤري في الأدمة
مستوى ATP	قليل	زائد
مكان توضع حمض الهيالوروني	الأدمة الحليمية	الطبقة الشائكة المتثخنة
مادة عديمة الشكل بالمجهر الالكتروني	غائبة	نمط منتشر
الموت الخلوي المبرمج	ناقص	ناقص/زائد
مستوى P53	منخفض	زائد

الجدول (٣) : أهم الفروق النسجية , والكيميائية النسجية, والجزيئية بين الجدرات والندبات الضخامية.

- **المجهر الالكتروني**[١٨، ١٩]

يبدي المجهر الالكتروني الكثير من الخصائص التي تميز الجدرات والندبات الضخامية. تكون ألياف الكولاجين في الجدرات عشوائية الترتيب ضمن اللحمة الضامة الكثيفة, بينما تكون مرتبة و متوازية و موازية لسطح الجلد في الندبة الطبيعية, الشكل (١٤).



الشكل (١٤): الفرق في ترتيب ألياف الكولاجين بالمجهر الالكتروني بين الندبة الطبيعية (A) والجدرات (B).

تواتر الحدوث frequency [٥-١٤]

يصاب الإنسان فقط بالندبات الضخامية و الجدرات, وقد وصفت فيه الوراثة الجسدية القاهرة و المتنحية. و رغم أنها قد تظهر في أي فئة عمرية إلا أنها نادراً ما تشاهد عند حديثي الولادة أو المتقدمين في السن و تبلغ أعلى نسبة لها بين سن ١٠–٢٠ سنة.الندبات الضخامية أشيع من الجدرات في كل الفئات العمرية.

المراضة و الوفيات[٨، ٩، ١١- ١٤]
morbidity and mortality

تشكل الندبات الضخامية و الجدرات أهمية تجميلية خاصة لاسيما عند توضعها على الوجه, إلا أنها قد تسبب أيضاً إعاقة وظيفية و انكماشات و تشوه يؤثر على الوظيفة عند توضعها على المفاصل, وقد تعيق النمو إذا غطت مساحات واسعة على الأطراف أو الجذع عند الأطفال, الشكل (١٥،١٦). كما أنها قد تكون مؤلمة و حاكة و حارقة.





الشكل (١٥،١٦): جدرات شادة ومشوهة ومعيقة للنمو والحركة.

العرق Race[٩-١٤]

الجدرات أكثر تواتراً في السود و الأسيويين و Hispanics أما البيض هم الأقل إصابة. و قد تصل نسبة شيوع الجدرات عند السود حتى ١٦٪ أي حوالي ١٥ ضعف نسبة شيوعها لدى البيض.لا يوجد ميل عرقي معين في الندبات الضخامية.

الجنس Sex [٤]



الشكل (١٧): جدرة تالية لثقب جلد البطن

الجدرات أشيع عند الإناث من الذكور في سن الشباب فقط, وقد ينجم هذا عن أن ثقب الأذنين (والأنف والسرة في بعض الثقافات) أشيع عند النساء الشابات, إلا أن الإصابة تتساوى بين الجنسين في باقي الفئات العمرية. الشكل (١٧).

العمر Age [٨-١٤]

يبدأ ظهور الجدرات في عمر ١٠ سنوات وسطياً , وتقل نسبة حدوث الجدرات على طرفي العمر رغم أنها تزداد قليلاً في الأعمار المتقدمة بسبب شيوع عمليات القلب المفتوح في هذه الفئة العمرية. لا تبدي الندبات الضخامية ميلاً نحو فئة عمرية محددة وقد تظهر في كل الأعمار إلا أن الخطورة تنخفض مع التقدم في العمر.

الوراثة [٢٠-٢٣]

لا توجد حتى الآن مورثة نوعية مرتبطة بالجدرات, ومعظم الحالات فرادية sporadic رغم أن بعض الحالات عائلية. اقترحت الوراثة الجسدية السائدة مع نفوذية غير كاملة حسب دراسة Marneros وزملائه [٢٠] كما اقترحت الوراثة الجسدية المتنحية [٢١] . من الأرجح أن هناك الكثير من المورثات التي تساهم في تشكل الجدرات تختلف بين العائلات وهذا يجعل التعرف على مورثة محددة من الأمور الصعبة.

تترافق الجدرات مع بعض المتلازمات الوراثية مثل Rubinstien Taybi syndrome, Ehlers-Danlos syndrom, تكون العظم الناقص osteogenesis imperfecta, صلابة الجلد scleroderma, و الشياخ progeria. إلا أن أهمية هذا الترافق غير واضحة بعد [٢٢-٢٣].

سريرياً clinically

القصة المرضية [14] History

لا تسبب الندبات الضخامية و الجدرات أعراضاً في الغالب إلا أنها قد تكون مؤلمة أو حاكة أو حارقة , وتعتبر الأهمية الجمالية هي السبب الأساسي الذي يدفع المريض لاستشارة الطبيب غالباً.

الفحص السريري physical exam

الموجودات السريرية[6-14]

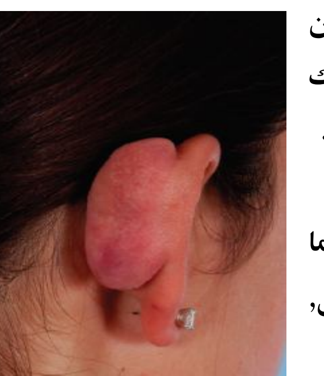
تتظاهر الجدرات كنمو زائد للنسيج الندبي تظهر في مناطق الرض السابق غالباً. تمتد الجدرات إلى خارج حدود الأذية و ترتفع فوق سطح الجلد إلا أنها نادراً ما تمتد للعمق باتجاه النسيج الشحمي.

- تتراوح الجدرات في قساوتها من طرية و مطاطية إلى شديدة القساوة, وتصنف الدراسات الحديثة الجدرات حسب قساوتها.
- تكون الآفة الباكرة حمامية غالباً, ثم تصبح بنية محمرة, ثم تشحب مع الوقت.
- تكون غالباً خالية من أجربة الأشعار و من الملحقات.
- تستمر معظم الجدرات في النمو لفترة قد تمتد لأسابيع, أشهر أو سنوات إلا أن أسوأ فترة تمر بها هي بين الأسبوع الثاني و الشهر الثاني. يكون النمو بطيء غالباً إلا أنها قد تتوسع بسرعة كبيرة خلال أشهر, ولعل غياب الأعراض كالحكة يشير لاستقرار الندبة وتوقفها عن النمو.
- تميل بعض الجدرات لأن تكون معنقة كتلك التي تتوضع على العنق أو الأذن أو البطن. أما على الصدر و الأطراف فهي غالباً مسطحة و مرتفعة وقاعدتها أعرض من القمة و تتبارز في المحيط و تنمو بينما تنخمص في المركز.
- حوافها منتظمة و مدورة إلا أنها قد تأخذ شكلاً مخلبياً أحياناُ.
- نجد آفة أو اثنتين عند معظم المرضى, إلا أنها قد تكون متعددة عند نسبة قليلة من المرضى لاسيما في الجدرات العفوية أو تلك التالية لحب الشباب أو الحماق.
- قد تسبب الجدرات على المفاصل انكماشاً و تحدداً في حركتها مما يعيق الوظيفة.
- قد يؤدي الرض على الجدرات للتقرح و الخمج الموضعي.
- تسبب رضاً نفسياً هاماً و تؤثر بشدة على نوعية الحياة.
- تبقى الندبات الضخامية محدودة في المناطق المتأذية و تتراجع عفوياً خلال ١٢-٢٤ شهر إلا أن هذا التراجع قد لا يكون تاماً بالضرورة.
- يمكن أن تنكس الندبات الضخامية بعد الاستئصال إلا أن هذا النكس يكاد يكون ثابتاً مع الجدرات.

التوضع [٢٤-٣٥]

تميل بعض مناطق الجسم لتشكيل الجدرات بصورة أكبر مثل المنطقة الدالية, أعلى الذراع و أعلى الظهر. تعتبر هذه المناطق من مناطق الجلد التي تتعرض لشد زائد و هذا قد يشرح تواتر حدوث الجدرات في هذه المناطق. و رغم أن درجة الشد و الاحتكاك تكون أعلى في المناطق الأقل تصبغاً من الجلد كالراحتين و الأخمصن إلا أن هذه المناطق و لسبب غير معروف نادراً ما تترافق مع تشكل الجدرات. إن ثلث الوجه المتوسط من أندر مناطق الوجه في تشكل الجدرات بينما تميل حافة الفك السفلي و شحمتي الأذنين لتحتل المرتبة الأولى في بعض العروق.

الشكل (١٨) جدرات على الكتف والمنطقة الدالية



الشكل (١٩) جدرة على صيوان الأذن

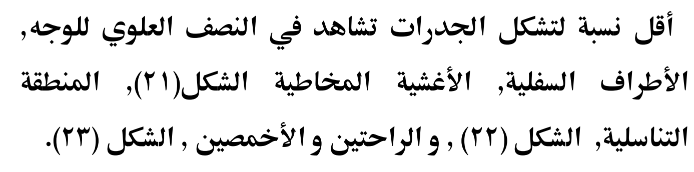
تتوضع الجدرات عند البيض حسب الترتيب التالي: الوجه لاسيما الخدين و شحمتي الأذنين, ثم الأطراف العلوية, فالصدر, فالقص, فالعنق, فالظهر, فالأطراف السفلية, ثم الثدي و البطن.

أما عند السود فتظهر على شحمتي الأذنين, فالوجه, فالعنق, فالأطراف السفلية, فالثدي, فالصدر و الظهر و البطن.

أما عند الأسيوين فأشيع المناطق هي على شحمتي الأذن, ثم الأطراف العلوية, فالعنق, فالثدي, و الصدر. الأشكال (١٨،١٩،٢٠) تبين أشيع مناطق توضع الجدرات.



الشكل (٢٠) جدرة على القص



أقل نسبة لتشكل الجدرات تشاهد في النصف العلوي للوجه, الأطراف السفلية, الأغشية المخاطية الشكل(٢١), المنطقة التناسلية, الشكل (٢٢) , و الراحتين و الأخمصين , الشكل (٢٣).



الشكل (٢١) جدرة على اللسان



الشكل (٢٢) جدرة على المنطقةالتناسلية





الشكل (٢٣) جدرة على أخمص القدم

أشكال خاصة ونادرة للجدرات [٣٦-٣٤]

- قد تكون في حالات نادرة شديدة وكبيرة جداً[٣٦], لاسيما تلك التالية للحروق, الشكل (٢٤).
- وقد تلي أحياناً الختان أو الرض على المنطقة التناسلية[٣٧], الشكل (٢٥,٢٦).
- كما ذكرت حالات من جدرات القرنية عند حدوث رض على القرنية أو العين, الشكل(٢٧). جدرات القرنية نادرة جداً و حتى الآن أقل من ٨٠ حالة مسجلة في الأدب الطبي. أول حالة ذكرت عام ١٨٦٥, و لكنها بازدياد لاسيما مع تطور جراحات الليزر و الليزك على العين. [٢٨-٣٠].
- قد تتلو الرض البسيط كما في وخز الإبر أوالوشم. (الشكل ٢٩،٢٨)



الشكل (٢٥) جدرة على العانة عند أنثى



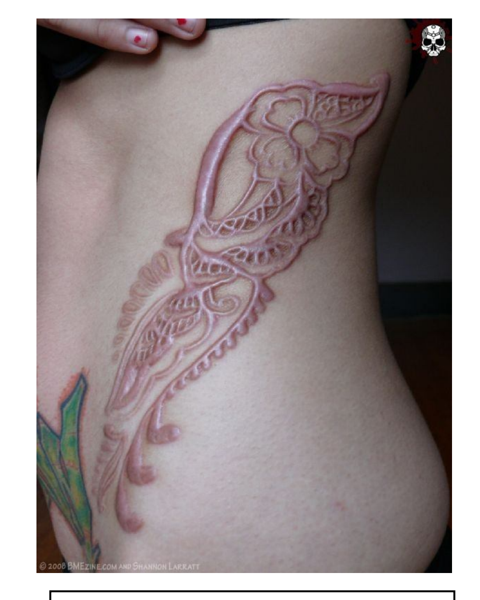
الشكل (٢٦) جدرة على العانة عند ذكر



الشكل (٢٧) جدرة على القرنية



الشكل (٢٤) جدرات شديدة على الجذع تالية لعد شائع



الشكل (٢٨) جدرة تالية لوشم



الشكل (٢٩) جدرة تالية لوشم

- **جدرات في الفزر** keloids in stria

قد تتوضع الجدرات ضمن الفزر لتقترح أن أذية ألأدمة كافية لتحريض تشكل الجدرات حتى بدون أذية للبشرة. وصفت حتى الآن حالة جدرات ضمن الفزر على البطن[٣١], و حالة أخرى على الكتفين[٣٢], وسجلنا حالة جدرات تطورت على العنق بشكل تالي لزرع موسع جلدي عند شابة مؤهبة ولديها جدرات سابقة.

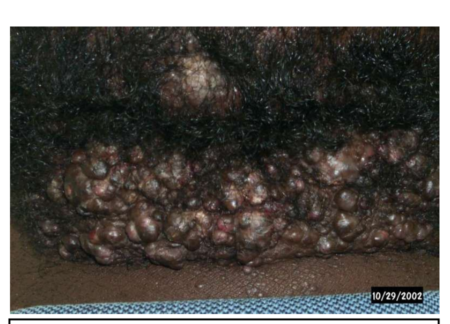


الشكل (٣٠) جدرة على الفروة

- **جدرة تحت الجلد** subcutaneous keloids
- **قد تتوضع الجدرات تحت الجلد وهنا تفيد الأمواج فوق الصوتية في التشخيص و متابعة العلاج [٦].**
- **جدرات فروة الرأس** نادرة جداً [٣٣].
- **الجدرات الفقاعية** Bullous Keloids

وصفت لأول مرة عام ٢٠٠١ [٣٤] وهي عبارة عن فقاعات و تآكلات تتشكل على الجدرات. يحدث الانفصال تحت الغشاء القاعدي و الومضان المناعي المباشر و غير المباشر سلبي. تبدي الخزعة بشرة سليمة مع توسع الأوعية اللمفاوية ووذمة شديدة في الأدمة الحليمية الأمر الذي يسبب ضغطاً على البشرة مسبباً انفصالها بتأثير ميكانيكي بسبب الضغط الشديد لألياف الكولاجين القاسية أسفل الأدمة تماماً كما يحدث في القشيعة الفقاعية Bullous morphia.

• **العد الجدري على النقرة** [٣٥-٤٨] Acne keloidalis nuchae



الشكل (٣١) العد الجدري

هي حالة التهابية مزمنة مجهولة السبب تصيب بشكل أساسي الشباب الذكور, لتشكل نسبة ٠,٥٪ من كل الجلادات التي تصيب السود[٣٥]. كان Kaposi أول من وصفها عام ١٨٦٩[٣٦], و سماها dermatitis papillaris capilliti إلا أن Bazin هو من أطلق عليها Acne keloidalis nuchae عام ١٨٧٢ [٣٧].

يتصف هذا المرض بتشكل بثرات و حطاطات قاسية بلون الجلد على النقرة و الوجه الخلفي للعنق, ثم تجتمع هذه البثرات و الحطاطات بشكل لويحة جدرية Keloidal plaque تخرب أجربة الأشعار و تسبب فقدان أشعار دائم ذو شدة متباينة [٣٨] .قد تتشكل خراجات و نواسير في الحالات الشديدة. سبب هذه الحالة غير معروف و هو ليس جدرة و لا علاقة له بالعد الشائع[٣٩، ٤١] . يعتقد البعض أنه ينجم عن ارتكاس التهابي تجاه الأشعار المنغرزة [٨] إلا أنه لا يتواجد دليل سريري أو نسجي يشير لوجود الأشعار المنغرزة في الجلد[٣٩] كما هو الحال في التهاب الأجربة الكاذب على اللحية pseudofolliculitis barbae, كما أن الاحتكاك المتكرر مع ياقة الثياب قد يفاقم الحالة [٤٠].

من المعالجات المذكورة [٤١-٥٣] : حقن الستيروئيد , الصادات الموضعية و الجهازية , الرتنوئيدات و الأشعة . من المقاربات الجراحية : نزع الأشعار الدائم بالليزر, الاستئصال التام مع الشفاء بالمقصد الثاني, الاستئصال مع الإغلاق التام المباشرأو الاستئصال مع التطعيم. يجب أن يكون الاستئصال عميقاً و يتناول كامل أجربة الأشعار. و إلا سيحدث النكس. و بالتالي يجب ان نصل للشحم العميق أو الصفاق العضلي لأن الأجربة في هذه المنطقة غاباً ما تمتد و تخترق الشحم تحت الجلد [٤٨].

التشخيص التفريقي [٤]

الورم الليفي الجلديdermatofibroma

فطور اللوبو Lobomycosis

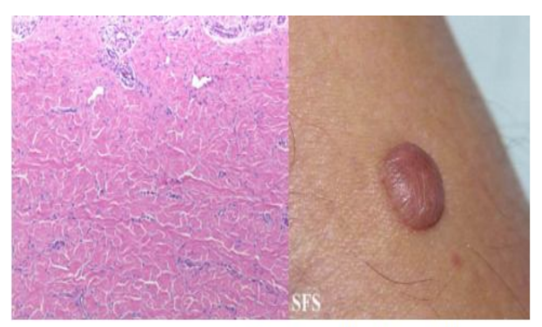
الكارسينوما قاعدية الخلايا الجدرية Keloidal BCC

القشيعة العقيدية Nodular morphia

الكارسينوما الالتهابية للثديCarcinoma en cuirasse

الميلانوما الكشمية desmoplastic melanoma

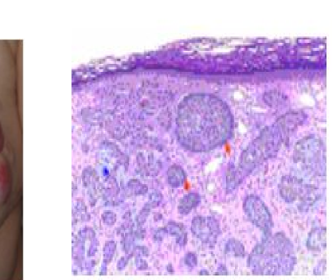
الكارسينوما الانتقاليةmetastatic carcinomas



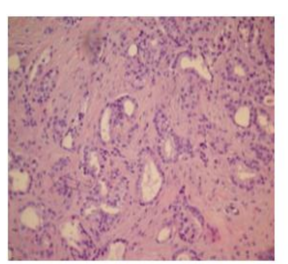
الشكل (32) الورم الليفي الجلدي



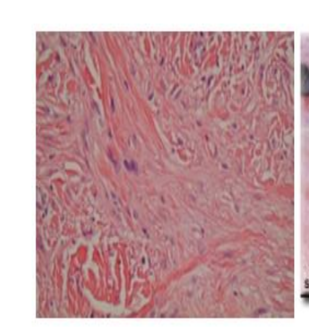
الشكل (33) فطور اللويو



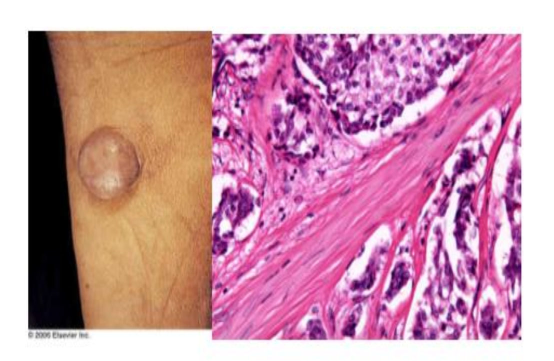
الشكل (34) الكارسينوما قاعدية الخلايا الجدرية
Keloidal BCC



الشكل (35) الكارسينوما الالتهابية للثدي
Carcinoma en cuirasse



الشكل (36) الميلانوما الكشمية
desmoplastic melanoma



الشكل (37) الانتقالات الورمية

الاستقصاءات work up

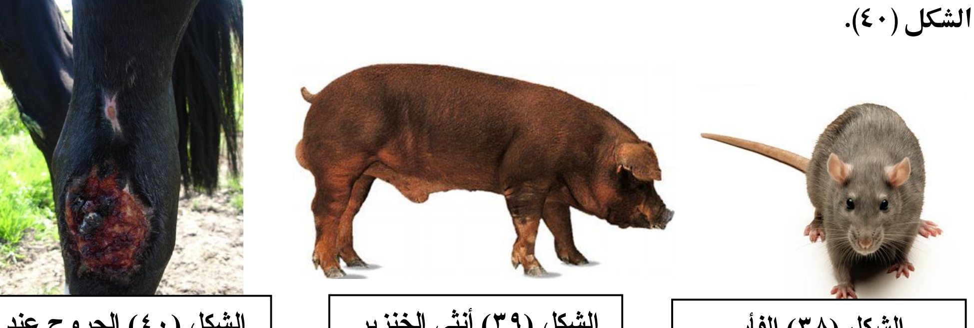
غالباً ما يوضع التشخيص سريرياً, وقد تؤكد الخزعة التشخيص في الحالات الملتبسة.

- **هل يتوجب دراسة الجدرات المستأصلة نسجياً بشكل روتيني**(٥٤)

بينت أحدث دراسة في انكلترا عام ٢٠٠٨ (٥٤) على مجموعة كبيرة من الجدرات المستأصلة أن نتيجة الفحص النسجي كانت جدرات في ٨١٪, عد جدري في ١١٪, ندبات ضخامية في ٦٪, و ندبة طبيعية في ٢٪من الحالات, و خلصت الدراسة أنه لاداعي لإجراء فحص نسجي روتيني للجدرات المستأصلة لأنها لا تبدي استحالات أو خباثات.

- **دراسة الجدرات في الحيوانات** (٥٥، ٥٦)

لا يوجد نموذج حيواني يصلح لدراسة الندبات الضخامية و الجدرات في الحياة, و بالمحصلة كان الفأر منزوع التموس أفضل نموذج حيواني حيث يتم زرع الجدرة تحت الجلد و يحقن العلاج إما بواسطة حقن المادة في البرتوان أو حقنه ضمن الآفة(٥٥), الشكل (٣٨) . وفي دراسة أخرى تبين أن أنثى الخنزير الأحمر Female red Duroc pigs من أفضل النماذج الحيوانية لدراسة الندبات (٥٦), الشكل(٣٩)، كما تبين أن الجروح عند الحصان تشفى بتشكل نسيج حبيبي سميك وكثيف يشبه تلك المشاهدة في الندبات الضخامية مما قد يسمح بدراسة تأثير العلاجات المختلفة على هذه الجروح. الشكل (٤٠).



الشكل (٣٨) الفأر

الشكل (٣٩) أنثى الخنزير الأحمر

الشكل (٤٠) الجروح عند الحصان

- **زرع الأنسجة بطريقة المزارع المشتركة العضوية** (٥٧) organtypic coculture

تزرع مصورات الليف من الجلد الطبيعي NF ومن الجدرات KF ضمن لحمة من الكولاجين و تنمى حتى تعطي بنية الجلد ثلاثية الأبعاد. ثم تزرع الخلايا الكيراتينية NK على السطح الفاصل بين الأنسجة و الهواء لتعطي طبقة ثنائية تقلد بنية الجلد تماماً. يحفظ هذا النموذج لمدة ٢٨ يوم في وسط

خاص مع المصل الجنيني **fetal serum** ليكون جاهزاً للدراسة. لوحظ أن الخلايا المولدة لليف المشتقة من الجدرات تستمر في إنتاج كميات زائدة من الكولاجين حتى بعد نقلها للمزارع بشكل أكبر بصورة واضحة من تلك المشتقة من الجلد الطبيعي مما يجعل من هذا الوسط مناسب تماماً لدراسة الجدرات .

استخدام المجهر عديد الفوتون في دراسة الجدرات [58]
multiphoton microscopy



الشكل (٤١) المجهر عديد الفوتون

تمكن هذه التقنية من تصوير ألياف الكولاجين و اللحمة بين الخلايا في الحياة. تزال البشرة بعد استئصال البشرة و تفحص الأدمة الحية مبا شرة بدون تثبيت. تبدو ألياف الكولاجين في الجدرات غير منتظمة بشكل دوامات و حزم قطرها مابين ٢٠-٣٠ ميكرون. تكون ألياف الكولاجين في الجلد الطبيعي مستقيمة و منفصلة و قطرها أقل من ١٠ ميكرون. تتيح هذه التقنية مراقبة المعالجة وتأثيراتها دون الحاجة لأخذ خزعة و إضافة رض إضافي للأنسجة. الشكل (٤١).

- **استخدام المجهر البيولوجي فوق الصوتي**[59]
Ultrasound scanning biomicroscopy (UBM)



الشكل (٤٢) المجهر لبيولوجي فوق الصوتي

يمكن من خلاله دراسة الكثير من الآفات الجلدية في الحياة. تبدو الجدرات بشكل منطقة ناقصة الصدى, ويمكن أن نراقب من خلاله تطور الآفة و فعالية العلاج. وهو رخيص **non expensive** غير غازي **non invasive** و غير مؤين **non ionizing**. الشكل (٤٢).

- **استخدام** non contact 3D digitizer **لقياس حجم الندبات** [60]



الشكل (٤٣) non contact 3D digitizer

تعتبر وسيلة ممتازة لتقدير حجم الجدرة بطريقة علمية بعيداً عن التقدير الشخصي الذي تنقصه الدقة و يتعرض للانحياز **bias**, و هي تمكن من معرفة تناقص حجم الندبة مع العلاج الفعال. الشكل (٤٣).

- **المجهر المقطعي الليزري**[٦١]

in Vivo laser confocal scanning microscopy

يأخذ صور عرضية أفقية لعمق ١٢٩ ميكرون و بفواصل ٢١,٥ ميكرون بين المقاطع. يمكن من دراسة الأنسجة و مراقبة شفاء الجروح.

الأسباب Causes

لا تزال الأسباب الحقيقية و الآلية التي تحدث بها هذه الندبات غير معروفة و غير مفهومة.

يعتبر الجلد من الاعضاء المعقدة لأنه يتألف من طبقتين أساسيتين (البشرة و الأدمة) مشتقتين من طبقتين جنينتين مختلفتين. تحدث الندبة إذا وصلت الأذية للطبقة الثانية و هي طبقة الأدمة الحليمية وهنا إما أن تكون ندبة بسيطة أو مشوهة. ولا بد لنا من إلقاء نظرة حول شفاء الجروح الطبيعية قبل أن نتطرق للأسباب التي تدفع الجرح للانحراف عن الحدود الطبيعية المقبولة للتندب.

أسباب تشكل الندبات الضخامية و الجدرات [٦٦،٦٧]

التأهب الوراثي:_لم تحدد مورثة أو مجموعة من المورثات المسؤولة عن تشكلها إلا أن ازدياد حدوثها مع ازدياد اصطباغ الجلد و لونه يقترح وجود قاعدة وراثية أو على الأقل تأهب و أرضية وراثية.

الرض: إن الرض على الجلد سواء أكان فيزيائياً (مثل عملية ثقب الأذن, أو الجراحة) أو رضاً مرضياً التهابياً (العد ,الحماق, التهاب الأجربة الشعرية أو بعد اللقاحات لاسيما لقاح BCG, الحلأ النطاقي) هو السبب البدئي الذي يحرض تشكل الجدرات.الأشكال (٤٤،٤٥،٤٦،٤٧). إلا أن هناك بعض الحالات التي تحدث بدون رض و يطلق عليها اسم الجدرات العفوية spontaneous keloids و يعتقد أنها تالية لرض بسيط جداً لم يترك ذكراه في ذاكرة المريض لضآلته, إلا أنه تركها على الجلد!

الالتهاب: لا تحرض الرضوض الجراحية الصغيرة مثل ثقب إبرة التخدير تشكل الجدرات, إلا أن ظهورها بعد اللقاحات يؤكد أن الحدثية الالتهابية بحد ذاتها أهم من حجم الرض الميكانيكي.

الشد يلعب دوراً كبيراً في تشكل الندبات الضخامية و قد يحدد الحجم الذي ستصل له الجدرات لكنه لا يساهم في تشكلها. تظهر الجدرات في أماكن الشد **high tention areas** مثل المنطقة الدالية و أعلى الصدر و الظهر إلا أنها تظهر أيضاً في مناطق منخفضة الشد مثل خط الفك السفلي و منطقة اللحية و يعتقد أن طريقة إغلاق الجرح و سبب الندبة يلعب دوراً في تشكل الجدرات في هذه المناطق.

الأخماج فشلت كل الاستقصاءات والأبحاث في إيجاد علاقة بين تشكل الجدرات وبين بعض أنواع الفيروسات أوالفطور الجلدية. لا تحتوي الجدرات على أي فيروسات مثل **EBV** أو **HHV8**.
إلا أن وجود أجسام غريبة و الخمج الجرثومي و الورم الدموي, و زيادة الشد المطبق على الجلد قد تزيد من تواتر ظهور هذه الندبات عند الأشخاص المؤهبين. و في الوقت نفسه قد تتشكل في الجروح النظيفة و البسيطة.



الشكل (٤٤) جدرة تالية
للقاح التدرن



الشكل (٤٥) جدرة تالية
لجراحة



الشكل (٤٦) جدرة تالية
لحرق حراري



الشكل (٤٧) جدرة تالية
لعد شائع

الآلية الإمراضية

نظريات تشكل الجدرات (٦٨)

لأن الجدرات تصيب الإنسان فقط كان من الصعوبة الشديدة إيجاد نموذج حيواني يمكن إجراء الأبحاث عليه لفهم المزيد عن آلية تشكل الجدرات و طرق علاجها.

نظرية اللون (٦٩،٧٠)

قد يكون نقص استقلاب الهرمون المحرض للخلايا الميلانينية MSH أو زيادة حقيقية في هذا الهرمون العامل الأساسي في تشكل الجدرات. إن زيادة تشكل الجدرات في بعض الحالات المرافقة لزيادة هذا الهرمون مثل الحمل و البلوغ يدعم صحة هذه النظرية.

النظرية الهرمونية (٧١)

تنمو الجدرات مع البلوغ و الحمل و تتراجع في سن اليأس مما يقترح تأثير الهرمونات سواء الأستروجين أو الأندروجين. كما أن هناك بعض الأدلة على تورط هرمون الدرق و MSH كما سبق و ذكرنا.

العلاقة مع المورثات

يبدو أن المورثات المسؤولة متعددة وتختلف بين العائلات إلا أن اكتشافها ذو أهمية كبيرة للمعالجة الجينية التي سيحملها لنا المستقبل, ومن هذه المورثات نذكر:

- الكثير من التنوع في مورثات عوامل النمو لاسيما عامل النمو التحولي TGF-beta1,2,3 و مستقبل هذا العامل إلا أنها لم تكن ذات ترافق ثابت يمكن التعويل عليه (٧٢).
- أتاح التطور الحديث في علوم المورثات التعرف على عدة مورثات أخرى مسؤولة لا سيما تلك المرتبطة بالموت الخلوي المبرمج apoptosis (٧٣).
- تم اكتشاف زيادة التعبير عن Delta NP 63 ونقص التعبير عن مورثة P53 المسؤولة عن الموت الخلوي المبرمج من مصورات الليف المأخوذة من الجدرات(KF) keloidal. Fibroblast(٧٤، ٧٥)
- كما أن هناك زيادة في التعبير عن مورثة الفيبرونكتين و سلاسل ألفا من الكولاجين I إضافة لعدة أشكال من الأكتين Isoform Actin (٧٦).

- ركزت الدراسات الحديثة [٧٧] حول مورثة تسمى **periostin** و قد تكون هي المورثة المسؤولة عن التليف **cicatrix specific gene** حيث يزداد تركيزها في مصورات الليف بصورة كبيرة في الندبات المعيبة و تنخفض بعد حقن الكورتيزون
- بينما اقترحت دراسة ثانية و بقوة [٧٩] أن مورثة **fibrillin 1** هو المورثة المسؤولة عن التندب.
- بينما تعتبر مورثة **RUN X3** مورثة كابحة للندبة **Scar Suppressor Gene (SSG)** و أن الطفرة التي تصيب هذه المورثة مسؤولة عن تشكل الندبة.

أبدت مصورات الليف المشتقة من الجدرات زيادة موروثة في التعبير عن **plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1)** مما يسبب تراكم الكولاجين بمقدار ضعفين وحتى أربعة أضعاف الطبيعي وهكذا يمكن من خلال المعالجة الجينية باستخدام **iRNA** صغير اندخالي أن يتداخل مع عمل هذه المورثة و يثبط تشكل الجدرات.

مورثات الموت الخلوي المبرمج [٨٠]

وجد أن معدل الموت الخلوي المبرمج في مصورات الليف أقل من الطبيعي و يعتقد أن هذا ينجم عن بطء و قلة عمل المورثات المنظمة للموت الخلوي المبرمج. يمكن للطفرات النقطية في مورثة **Fas** أن تحرض تشكل الجدرات و الندبات الضخامية بسبب تثبيط الموت الخلوي المبرمج في مصورات الليف.كما أكدت الدراسات أن الستيروئيد و الانترفيرون ألفا يحرضان الموت الخلوي المبرمج في مصورات الليف كجزء من التأثيرات العلاجية.

مورثة P53 [٨١، ٨٢]

P53 هو بروتين يتشكل بعد أذية **DNA** و عندما يتم إصلاح هذه الأذية يتخرب و يتقوض. إن طفرة هذا البروتين مسؤولة عن فرط التكاثر الذي يقود للندبات الضخامية و الجدرات, كما أنه مثبط قوي للانترلوكين ٦ المسؤول عن فرط التكاثر و التليف.

اقترحت دراسة في الصين [٨١] أن مصورات الليف من محيط الجدرة تختلف عن تلك التي في مركزها بسبب السلوك الهجومي في المحيط. ولدى تعمق الدراسات الكيميائية النسجية تبين أن الخلايا في المركز تكون في طور**G0** أو **G1**, بينما تكون في المحيط في طور التكاثر و الانقسام و يزداد التعبير عن مورثة **P53** في المركز بينما يتناقص في المحيط.

P63 من عائلة **P53** وهي مسؤولة عن مصير خلايا البشرة وتتورط في الكثير من الأورام من منشأ بشروي.تزداد التعبير عنها بصورة كبيرة في نوى مصورات الليف في الجدرات مما يقترح أنها المورثة الورمية **oncogene** المسؤولة[٨٣].

الموروثات الورمية [٨٣-٨٥] oncogen

ومن الجدير بالذكر أن الكثير من الموروثات المسؤولة عن الأورام يزداد التعبير عنها في مصورات الليف الجدرية

- **كانت الزيادة الأكبر في البروتين الريبوزومي ١٨(ribosomal protein 18 (RPs18 و هو بروتين هام للنمو الخلوي [٨٣] .**
- **Stat-3 هي مورثة ورمية لها علاقة بتشكل الجدرات و من الواضح أن تحليل عدة مورثات و اختلال تركيبها الدقيق microarray له دور بتشكل الجدرات [٨٤].**
- **Gli-1 oncoGene**

قد يكون الازدياد الكبير المكتشف حديثاً في التعبير عن المورثة الورمية Gli-1 oncoGene في الجدرات هو المفتاح في تشكلها [٨٥] . وهذه الزيادة مثبتة على مستوى تركيب البروتين و RNA ضمن الخلايا. و بما أن هذه المورثة تتثبط بصورة انتقائية باستخدام كل من rapamycin و Tacrolimus, فقد يكون لهذه الأدوية لوحدها أو بمشاركة العوامل المضادة للانقسام دوراً في علاج الجدرات.

ومن الجديربالذكر أن التعبير عن هذه المورثة يزداد أيضاً في بعض الأورام مثل human glioma, كما أنها تزداد في الخلايا الكيراتينية المشتقة من الكارسينوما قاعدية الخلاياBCC

فرضية الالتهاب من منشأ عصبي neurogenic inflammation hypothesis

وضعت هذه النظرية مؤخراً في اليابان[٨٦] . تحرض الشدة الميكانيكية المطبقة على الجلد المستقبلات الميكانيكية مما يحرض تحرر ببتيدات عصبية neuropeptides بما فيها Sp وCGRP التي ترتبط مع مستقبلاتها الموجودة على عدة خلايا بما فيها الخلايا البدينة و الخلايا البطانية و العضلية الملس الوعائية لتسبب ارتكاساً التهابياً متكاملاً. تتراكم الببتيدات العصبية عند الأشخاص المؤهبين حتى بغياب الشدة الميكانيكية أو تبدأ بدون توقف بشكل متواصل وهذا ما يسمى الدورة الخبيثة malignant cycle. وهكذا قد تفيد حاصرات الببتيدات العصبية في علاج الأمراض الجلدية التليفية و الجدرات و الندبات الضخامية.

نظرية اضطراب التفاعل بين البشرة و الأدمة epidermal-dermal interaction

اكتشفت الدراسات[٨٧] أن هناك عامل مشتق من الخلايا الكيراتينية عالي الوزن الجزيئي (أكبر من ٣٠ كيلودالتون) يسمى العامل المثبط للكولاجين المشتق من الخلايا الكيراتنية KD-CIFs يسيطر على تركيب الكولاجين I.

و في أحدث الدراسات, وجد أن لبروتينات Stratifin _ وهي مجموعة من ٧ أعضاء_ دور كبير في الوظائف داخل الخلوية مثل دورة الخلايا و الموت الخلوي المبرمج و مرور الخلايا و تكاثرها و تمايزها و تنظيم نقل الإشارات الخلوية. البروتين السائد في البشرة هو Stratifin ويسمى sigma [٣،١٣،١٤] وهو المسؤول عن تمايز الخلايا المصورة لليف و تحريض إنتاج الكولاجين و مواد اللحمة خارج الخلوية. وقد تكون زيادة إنتاجه هي نقطة البداية في تشكل الندبات الضخامية و الجدرات.

بعض التبدلات المناعية الموضعية[٨٨-٩٥]

تتركز الدراسات الحديثة حول العلاقة بين التعبير المضطرب لعوامل النمو و بين تشكل الجدرات و الندبات الضخامية ففي الندبات الضخامية نجد:

- مستويات غير سوية من المتممة و الغلوبينات المناعية.
- عدد كبير من الخلايا البدينة.
- زيادة مستويات عامل النمو التحولي بيتا TGF beta.
- زيادة التعبير عن عامل النمو الوعائي و البطاني VEGF, CTGF, PDGF receptor.
- نقص مستويات العامل المنخر للورم TNF.
- نقص IL1

و السؤال المطروح هنا: هل ازدياد هذه العوامل أو تناقصها هو السبب في تشكل الندبات، أم أنها تبدلات ثانوية ناجمة ببساطة عن التندب المعيب الزائد. لعل عامل النمو التحولي بيتا TGF beta-1 هو عامل النمو الأكثر دراسة في التندب الطبيعي لذلك تركزت معظم الدراسات الحالية على دوره في التندب المرضي أيضاً. ففي دراسة هامة قام بها Campaner [٩٢] ذكرت أن زيادة التعبير عن TGF beta-1 تعتبر عاملاً هاماً في تشكل الجدرات لكنها ليست كافية لوحدها مما يعطي استنتاجاً بأن الجدرات متعددة العوامل.

نظرية عوامل النمو [٩٦]

تؤكد الدراسات الحديثة دور الانترلوكين ٦(IL6) في تشكل الجدرات و دور عامل النمو المشبه بالأنسولين-١ IGF-1 و مستقبله IGF-1 Receptor في الطبيعة الغازية للجدرات.

نظرية اضطراب الاستجابة المناعية الجهازية [٩٧]

قد تنتج الجدرات عن خلل جهازي في تنظيم الاستجابة للأذية أكثر من كونها خلل موضع في الجلد. فقد تبين حديثاً جداً وجود ازدياد في سيتوكينات Th1 و Th2 بما فيها IL2, IL4, IL10, TGF-

beta في اللمفاويات في الدوران في الحالات التليفية, كما تمر خلايا خاصة و فريدة مشتقة من نقي العظام منها خلايا جذعية بطانية و مصورة لليف إلى الجروح لتساهم في عملية الاندمال.

النظرية الأرجية [٩٨]

قد تتشكل الجدرات والندبات الضخامية كاستجابة مناعية أرجية متواسطة بالIgE تسبب نقص نسبة الكولاجين الناضج ذي الروابط التصالبية و زيادة نسبة الكولاجين المنحل.

نظرية نقص الأكسجين [٩٩] **أبدت تحاليل عينات بشروية إنسانية طازجة أن استهلاك الأكسجين عالي جداً في الندبات الضخامية و الجدرات مقارنة مع الندبات العادية الناضجة مما يدل أن استهلاك الأكسجين المرتفع و عدم توافره النسبي قد يلعب دوراً في تشكل الندبات.**

نظرية التروية الدموية الدقيقة [١٠٠]

ترتكز هذه النظرية على احتمال حدوث انسداد وعائي في الدوران المجهري للندبة و بالتالي حدوث نقص أكسجة hypoxia قد يكون مسؤول عن تشكل الجدرات.

علاج الندبات الضخامية و الجدرات [٦, ٨ , ٩-١٣, ١٤]

لا يوجد علاج مثالي و فعال لكل الجدرات حيث تتداخل الكثير من العوامل في قرار المعالجة كحجم الندبة و توضعها و عمقها, وعمر المريض, والمعالجات السابقة المطبقة و مدى الاستجابة لها.

تكمن المشكلة في كل الدراسات التي تقييم الطرق المختلفة لعلاج الندبات أن مجموعات الدراسة صغيرة و أنها ليست مقارنة non controlled و لا يوجد فيها تعمية سواء من قبل المريض أو الباحث, كما أنها غالباً راجعة و ليست استقبالية, و تعتمد على قياس الجدرات بطريقة شخصية جداً, وغالبا ما يستخدم الباحث مشاركة عدة طرق معاً مما يجعل من الصعب معرفة الفائدة الحقيقية لكل منها بشكل منفرد. إضافة لعدم التمييز في معظم الدراسات بين الجدرات و الندبات الضخامية. فقد أجريت دراسة كبيرة قيمت أكثر من ٣٩ دراسة تناولت طرق علاجية مختلفة للجدرات و الندبات الضخامية, و بينت هذه الدراسة أن كل الدراسات التي قيمتها كانت ذات نوعية سيئة, و رغم أن نتائجها قد تكون مشجعة أحياناً إلا أن الحقيقة قد لا تكون كذلك.

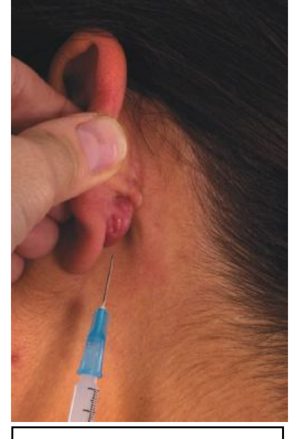
يبدو من خلال التعدد الكبير للمعالجات المتاحة أنه لا وجود للعلاج المثالي و الفعال حتى الآن, وكل طريقة لها ما يميزها وما يؤخذ عليها. تصنف هذه العلاجات كما يلي:

الحقن ضمن الندبة	**العلاج الجراحي**
العلاجات الموضعية	**المعالجة الشعاعية**
شرائح السيليكون	**الليزر**
الضغط	**العلاج الضوئي**
المعالجة بالبرودة	**المعالجات الفموية المتاحة**
المعالجة الجينية	

أولاً- الحقن ضمن الندبة

- **حقن الستيروئيدات ضمن الندبة**

يعتبر حقن الستيروئيد ضمن الآفة أشيع طرق علاج الندبات على الإطلاق ولاتزال هذه الطريقة تتصدر قائمة العلاجات على الرغم من التطور الكبير الذي طرأ في هذا المجال, و تتميز بأنها سريعة و جيدة التحمل, و فعالة في السيطرة على الأعراض, كما أن الجرعات القليلة المستخدمة عند الحقن الموضعي آمنة حتى عند وجود أمراض جهازية.



الشكل (٤٨) طريقة حقن الستيروئيد ضمن

<u>آلية التأثير</u> [١٠]

يثبط الستيروئيد إنتاج و تركيب ألياف الكولاجين و مواد اللحمة GAGs ,كما يثبط إنتاج الوسائط الالتهابية, و يثبط هجرة كثيرات النوى, و يعكس النفوذية الوعائية , و يمنع تكاثر مصورات الليف أثناء شفاء الجروح, و يقلل من التعبير عن TGF-beta و يزيد من إنتاج b-FGF.

<u>الطريقة</u> [١٤]

أشيع ستيروئيد مستخدم هو Triamcinolone Acetinoid (TAC), و يستخدم بتركيز يتراوح بين ١٠–٤٠ ملغ/مل عن طريق الحقن بإبرة قياس ٢٧ أو ٢٥ بفاصل ٤–٦ أسابيع. يختلف التركيز المستخدم حسب عدة عوامل كالتوضع مثلاً إذ يمكن البدء بتركيز ٤٠ملغ/مل مباشرة على الجذع . تحتاج

الجدرات السميكة لعدة جلسات. كما يمكن إضافة الهيالورونيداز في البداية لمساعدة الستيروئيد على الانتشار. كما يمكن أيضاً استخدام الدكساميتازون و الهيدروكورتيزون. أما استخدام الكريمات الموضعية فهو غير مقبول إلا في الحالات السطحية الرقيقة كتلك التالية لسنفرة الجلد.
يجب تخدير المنطقة المحقونة باستخدام مخدر موضعي مثل EMLA أو ELA_MAX قبل ٢-٣ ساعات من الحقن للتخفيف من الألم المرافق للحقن كما يمكن حقن الليدوكائين و الأبنفرين حول الندبة مما يسمح بإدخال الإبرة مرات عديدة بدون ألم يذكر. يجب أن يتم الحقن في الأدمة الحليمية حيث يتركز الكولاجيناز و يحدث التأثير المرغوب بينما لايجوز الحقن في النسيج تحت الجلد لأنه يسبب ضمور في النسيج الشحمي، (الشكل ٤٨).

الفعالية:

أثبتت الدراسات فعالية حقن الستيروئيد كعلاج مفرد أو متشارك مع العلاجات الأخرى. تتراوح نسبة الاستجابة ما بين ٥٠-١٠٠٪ و نسبة النكس من ٩-٥٠٪ في الندبات التي تسطحت بشكل كامل. إلا أنها عندما تتشارك مع الجراحة تنخفض نسبة النكس بعد الجراحة من ٥٠٪ على الأقل حتى ٠-٢٠٪ [١٠١]. يمكن البدء بالحقن قبل الجراحة, أثناء الجراحة و بعدها, أو بعد الجراحة. يفضل تأجيل الحقن ٢-٣ أسابيع لأنه قد يعيق التئام الجرح أو يسبب تفتقه في مناطق الشد. حصد حقن الستيروئيد موافقة FDA لعلاج الجدرات و الندبات الضخامية.

من أهم المضاعفات الضمور الجلدي و توسع الشعريات و فرط التصبغ ونقص التصبغ وتشاهد هذه المضاعفات في ٢٠٪ من الحالات على الأقل, الشكل (٤٩). يجب الانتباه أثناء استخدامه عند الأطفال و الحوامل (فئة C) , ويعتبر حقن الستيروئيد غير عملي في علاج الجدرات كبيرة الحجم بسبب الألم المرافق و التأثيرات الجهازية للجرعات الكبيرة بسبب الامتصاص الجهازي الهام, ومن هذه التأثيرات نذكر ارتفاع سكر الدم, التأهب للأخماج الفطرية و الفيروسية و الجرثومية , تخلخل العظام, اعتلال عضلي, قرحة هضمية, نقص البوتاسيوم, نفاس, وهن عضلي وخيم, نقص النمو, و أزمة كظرية عند الإيقاف المفاجئ. إلا أن هذه التأثيرات نادرة لاسيما عند تحديد الجرعة بأقل من ٢٠ ملغ شهرياً [١٠٣-١٠٤] .



الشكل (٤٩) الضمور الجلدي, نقص التصبغ, وتوسع الشعريات التالي لحقن الستيروئيدات

- **حقن ٥- فلوروبوراسيل**



٥-فلوروبوراسيل هو مماثل بيرميديني **pyrimidine analog** ذو فعالية مضادة للتكاثر, حيث ينقلب داخل الخلايا إلى ركيزة **substrate** فعالة تتنافس مع ادخال اليوراسيل في جزيئات **DNA** مما يثبط تركيبه. استخدم للحقن ضمن الآفات في علاج الكارسينوما قاعدية الخلايا و الشوكوم القرني, إلى جانب استخداماته الجهازية لعلاج الأورام. اقترحت الفعالية التكاثرية المفرطة الملاحظة في الجدرات إمكانية الاستفادة من هذا العقار في علاج الندبات الضخامية و الجدرات حيث أثبتت الدراسات في الزجاج أنه يثبط تكاثر مصورات الليف في المزارع النسجية و يقلل التندب بعد الجراحة من خلال تثبيط تكاثر ونمو صانعات الليف, ومن هنا بدأت تطبيقاته السريرية في علاج الجدرات و الندبات الضخامية و التليف الجلدي [١٠٥-١٠٦].

<u>لمحة تاريخية:</u>

تم استخدام ٥-فلوروبوراسيل في البداية لتثبيط التندب بعد عمليات الزرق و كلل ذلك بالنجاح[١٠٧] .

كان**Fitzpatrick RE** أول من استخدمه في علاج الجدرات و الندبات الضخامية عام ١٩٩٩ [١٠٨] حيث شارك ما بين حقن الستيروئيد و حقن ٥-فلوروبوراسيل و الليزر الصباغي النابض في علاج الجدرات و بين أن هذه المشاركة فعالة و آمنة. وفي عام ٢٠٠٢ قارن **Fitzpatrick RE** وزملاؤه كل طريقة من الطرق الثلاث على حده وكانت جميعها فعالة بشكل متماثل إلا أن التأثيرات الجانبية كانت أكبر مع حقن الستيروئيدات [١٠٩].

لم يحظَ على قبول **FDA** بعد لهذا الاستطباب, و هو من الزمرة **X** مع الحمل (مضاد استطباب قطعي للاستخدام عند الحوامل).

<u>طريقة العلاج</u>

يحقن في الجدرات بتركيز ٥٠ ملغ/مل بجرعة تتراوح ما بين ٠,٥-٢ مل حسب حجم الجدرة, أما الفواصل بين الجلسات فتختلف حسب الدراسات, حيث يمكن حقنه مرة شهرياً بجرعة عالية أو مرتين أسبوعياً بجرعة منخفضة, ويبدو أن التقنية الأخيرة هي الأفضل. من التأثيرات الجانبية فرط التصبغ و

التقرح, ولا بد من الحذر عند وجود أخماج ناكسة أو تثبيط نقي أو فقر الدم أو نقص البيض أونقص الصفيحات.

و إضافة لاستخدامه كعلاج وحيد بالحقن ضمن الندبة يمكن استخدامه أيضاً كعلاج متمم بعد الجراحة لتجنب النكس كما بينت دراسة وحيدة حديثة أجريت عام ٢٠٠٩, حيث خفض حقن ٥-فلورويوراسيل نسبة النكس إلى ١٩٪ بعد سنة من الجراحة [١١٠] .

و من الطرق المبتكرة أيضاً استخدام محلول 5FU لمدة ٥ دقائق بعد الاستئصال التام للجدرات قبل الخياطة وهذا ما يسمى single touch technique . كانت نتائج الندبات أفضل من الجروح التي تم غسلها بسيروم ملحي فقط (مجموعة الشاهد) لكن لا زلنا بحاجة لدراسات أكبر لتقييم هذه الطريقة [١١١].

<u>آلية التأثير</u>

بالإضافة لتثبيط تكاثر و نمو صانعات الليف في الندبة, اقترحت دراسة حديثة في الصين[١١٢] أن استخدام ٥-فلورويوراسيل بجرعة منخفضة ينقص تشكل الأوعية الجديدة في الجدرة, كما شرحت إحدى الدراسات[١١٣] التي أجريت في باريس عام ٢٠٠٨ الأساس الجزيئي لاستخدام هذا العقار و تأثيره على مصورات الليف فهو يحصر التعبير عن مورثة الكولاجين Col I A2) I) و بالتالي يقلل من إنتاج هذا النمط من الكولاجين من مصورات الليف الأدمية, كما أنه يثبط بشكل قوي عمل عامل النمو التحولي بيتا (TGF-beta) من خلال حصره للإشارات داخل الخلوية التي يتواسطها SMAD3/4 , كما ينخفض التعبير عن Ki 67 وهو أحد الواسمات لنمو الخلايا و تكاثرها.

<u>التأثيرات الجانبية</u> [١٠٨-١١٠]

يجب أن يخضع حقنه لمراقبة طبية صارمة حيث لا يجوز أن نتجاوز ٨٠ ملغ في الجلسة الواحدة , إلا أن هناك من استخدمه بجرعات أعلى بدون تأثيرات جانبية. إن إضافة المخدر الموضعي لا تخفف الألم, و ينصح بتطبيق الستيروئيد أو البرودة بشكل مرافق. عندما يتشارك مع حقن الستيروئيد بتركيز منخفض يكون الهدف هو التأثير المضاد للالتهاب في الستيروئيد و ليس تأثيره العلاجي على الندبة, و لذلك يفضل هنا استخدام بيتاميتازون بتركيز ١٠ملغ/مل (وهو يعادل تريامسينولون بتركيز ٢ ملغ/مل) ولا يتوقع بهذا التركيز إلا التأثير المضاد للالتهاب فقط. يمكن استخدامه للحقن الشهري أو الأسبوعي أو ٣ مرات أسبوعياً في الحالات المعندة. أهم ما يميزه هو تجنب ضمور الجلد و فرط التصبغ و توسع الشعريات التالية للمعالجة بالستيروئيد.

- **حقن الانترفرون** (١١٤-١٣٠)

الانترفيرون من عائلة البروتينات السكرية التي تنتجها الخلايا حقيقية النوى عندما تتعرض لمحرض فيروسي أو غيره, وهي سيتوكينات تعدل النمو و لها الكثير من التأثيرات المضادة للتكاثر و المضادة للتليف.

أثبتت الدراسات في الزجاج أن حقن الانترفرون بكل أشكاله (ألفا وبيتا وغاما) يخفض من إنتاج RNAm الخاص بتركيب الكولاجين I و III من مصورات الليف المشتقة من الجدرات , كما أن الانترفرون ألفا و بيتا يخفضان أيضاً من إنتاج المادة القاعدية GAGs التي تشكل الأرضية التي تترسب عليها ألياف الكولاجين, بينما يحفز الانترفرون بيتا إنتاج GAGs. كما تحفز الأنماط الثلاثة على إنتاج الكولاجيناز, و يقوم النمط غاما بتحفيز مورثة P53 المسؤولة عن الموت الخلوي المبرمج Apoptosis.

الانترفرون الأكثر استخداماً في الممارسة السريرية هو النمط ألفا, ورغم أنه يستخدم في علاج الجدرات و الندبات الضخامية إلا أن FDA لم توافق بعد على استخدامه في هذا المجال. كان Davison أول من ذكر فائدته في تخفيض النكس التالي للجراحة حيث يحقن ضمن حواف الندبة بعد الاستئصال مباشرة و بعد أسبوع بجرعة مليون وحدة لكل سم من الندبة على ألا تتجاوز الجرعة ٥ ملايين وحدة في الجلسة ليخفف من نسبة النكس التالية, ورغم أن فعاليته في الوقاية من النكس التالي للجراحة تتباين حسب الدراسات إلا أنه أقل من فعالية حقن الستيروئيد, كما يمكن مشاركة حقن كل من الانترفرون و الستيروئيد في الحالات المعندة.

من أهم التأثيرات الجانبية: أعراض تشبه الانفلونزا, انحلال العضلات المخططة, نقص التوتر الشرياني, اضطرابات نظم القلب, الاكتئاب و السلوك الانتحاري. يعتبر من المجموعة c مع الحمل, كما أنه غير مثبت السلامة عند الأطفال, ويعتبر من العلاجات المكلفة.

- **حقن Doxorubicin (Adriamycin)** (١٣١-١٣٢)

هو من الأدوية الكيميائية المستخدمة بصورة شائعة في علاج الأورام. يثبط بصورة عكوسة أنزيم بروليل ٤-هيدروكسيلاز في مصورات الليف الإنسانية و بالتالي يثبط تشكل السلاسل ألفا في جزيئة الكولاجين و هذا يقدم شرحاً لسبب تأخر شفاء الجروح عند المرضى الأورام المعالجين بهذا الدواء, و رغم أنه يبدو



منطقياً لعلاج الندبات الضخامية و الجدرات إلا أننا لا زلنا بحاجة للكثير من الدراسات حول استخداماته في هذا المجال.

لم يحصل على موافقة FDA لاستخدامه بهذا الاستطباب, و يعتبر من الزمرة X مع الحمل. سلامته و الجرعة الموصى بها غير محددة عند الأطفال و البالغين, و يجب الانتباه من حدوث تثبيط نقي العظام أو اضطربات العضلة القلبية التالية للاستخدام و التي قد تصل لاعتلال عضلة قلبية غير عكوس. يجب خفض الجرعة في اضطراب الوظيفة الكبدية.

- **حقن Bleomycin** [١٣٣-١٣٦]



وهو من العوامل الكيميائية المستخدمة في علاج الكثير من الأورام, إلا أن له أيضاً الكثير من الاستخدامات الجلدية. يوقف البليومايسين الدورة الخلوية, و يقلل من نسبة كل من DNA وRNA, و يسبب تولد الجذور الأكسجينية التفاعلية كما يسبب حقنه تنخرا في الخلية الكيراتينية و رشاحة التهابية مختلطة.

يمكن استخدامه بطريقتين: الأولى حقن ضمن الندبة بفواصل شهرية و تصل نسبة التسطح التام مع هذه الطريقة حتى ٨٥٪ حسب إحدى الدراسات, أو بطريقة الثقوب الدقيقة المتعددة حيث يوضع قطرة على الجدرة بتركيز 1,5 IU/ml و تثقب الآفة بإبرة دقيقة مثل تقنية الوشم [١٣٦] و تسمى الوشم بالبليومايسين bleomycin tattoing. يمكن إعادة الحقن كل ١٥ يوم و النتائج المذكورة ممتازة و في أحد الدراسات تفوق على حقن الستيروئيد و المعالجة بالبرودة, وهو رخيص و سهل التطبيق و فعال مع مضاعفات قليلة. الدراسات حول النكس غير كافية ولا بد من تقييم أكبر لهذا العقار.

لم يحصل على موافقة FDA لاستخدامه بهذا الاستطباب, و يعتبر من الزمرة D مع الحمل. من التأثيرات الجانبية الموضعية المرافقة للحقن الألم و التورم و ظاهرة رينو عند الحقن على الأطراف, و فرط التصبغ الذي يظهر في ٧٥٪ من الحالات إلا أنه يتراجع خلال ٣ أشهر. يسبب الامتصاص الجهازي للبليومايسين تثبيط نقي العظام , فرط التصبغ, فرط التقرن, التقرح, التليف الرئوي,ارتفاع الحرارة, هبوط التوتر الشرياني, الغثيان و الإقياء.

- **حقن verapamil** [١٣٧-١٣١]



وهو حاصر لقناة الكالسيوم, يثبط تركيب و إفراز جزيئات المادة الأساسية خارج الخلوية (الكولاجين, GAGs, و الفيبرونكتين), و يزيد من فعالية أنزيم Fibrinase. يحقن بتركيز ٢,٥ ملغ/مل بكمية تتراوح ما بين ٠,٥ و ٥ مل حسب حجم الجدرة و النتائج جيدة.

لم يحصل على موافقة FDA لاستخدامه بهذا الاستطباب. يعتبر من الزمرة C مع الحمل, و من النادر أن يسبب تأثيرات جهازية في الجرعة الموصوفة. من التأثيرات نذكر الإمساك, الطنين, الدوار و الغثيان, هبوط التوتر الشرياني, الوذمة , بطء القلب و الحصار الأذيني البطيني, الطفح و التوهج. وعند مقارنته مع حقن الستيروئيد, كانت النتائج أسرع مع الستيروئيد لكن التأثيرات الجانبية أقل مع الفيراباميل و بالتالي قد يكون بديل آمن و فعال.

- **Etinarcept** (١٣٢-١٣٣)

حقق حقن الأيتنارسبت شهرياً ضمن الجدرة بجرعة ٢٥ ملغ تحسناً هاماً في كل المعايير المدروسة للجدرة و كان التحسن مماثلاً لحقن ٢٠ ملغ من الستيروئيد. ورغم أنه أبدى فعالية و سلامة و خفف من الحكة و الأعراض أكثر من الستيروئيد إلا أن المزيد من الدراسات لا تزال مطلوبة قبل اعتماده في علاج الجدرات.

ثانياً المعالجات الموضعية (١٣٤)

لا تكفي المعالجات الموضعية لعلاج الجدرات والندبات الضخامية كعلاج وحيد بحال من الأحوال, وإنما تستخدم كعلاج متمم مرافق لجلسات الحقن ضمن الندبة أو لخفض نسبة النكس بعد الاستئصال الجراحي, أولخفض نسبة تشكل الجدرات والندبات الضخامية عند الأشخاص المؤهبين بعد تعرضهم للجراحة أوالجروح و الرضوض الجراحية.

- **الفيتامين E الموضعي** (١٣٥, ١٣٨)

أشارت الكثير من الدراسات إلى دور الفيتامين E في تحسين الندبات و الوقاية منها, إلا أنها دراسات غير مقارنة وتحمل درجة كبيرة من الانحياز. في أحدث دراسة عن هذا الموضوع قام Saperstien(٣٢) بدراسة ثنائية التعمية مقارنة على ١٥ مريض لتقييم فائدة الفيتامين E في الوقاية من تشكل الجدرات و تبين أنه فشل تماماً في الوقاية من تشكل الندبات بعد الجراحة و بالعكس كان استخدامه ضاراً أكثر من نفعه بسبب حدوث بعض التأثيرات الجانبية التالية كالشرى بالتماس و الأكزيما و اندفاعات جلدية تشبه الحمامى عديدة الأشكال في ٣٣٪ من الحالات.

- **شرائط كوردان cordran tape** (٩, ١٤)



هو شريط لاصق يحتوي على **flurandrenolide** وهو ستيروئيد ينتشر بشكل متجانس في كل سنتمتر من الجدرة و يحسنها مع الوقت.

• السيتوكينات

لا تلعب السيتوكينات حالياً دوراً في الممارسة السريرية و المنتج الوحيد المتوافر تجارياً هو **PDGF** عامل النمو المشتق من الصفيحات بشكله المؤشب **BB** [١٣٩] ، وهو يقلل من الزمن اللازم لشفاء الجروح لاسيما في قرحات المرحلة **III**و **IV**. كما أن هناك الكثير من السيتوكينات التي لا تزال تحت الدراسة مثل **TGF-b**, **IGF-1**, **EGF**.

• Retinoic Acid [١٤٠-١٤٤]

Imiquimode

Figura 1: Molécula de Imiquimode

يخفض من إنتاج حبيبات الكيراتوهيالين و الألياف التوترية **tonofilaments** و يزيد من إنتاج المادة المخاطينية و يزيد من سرعة نمو الخلايا البشروية و يثبط تركيب **DNA** في الزجاج.

يستخدم موضعياً بشكل كريم أو هلام بكمية صغيرة على الندبات الضخامية و الجدرات مرتين يومياً لمدة ٣ أشهر و النتائج جيدة حيث تتراجع حجم الندبة والأعراض المرافقة. قد يسبب التطبيق الموضعي تهيج و احمرار الجلد و الحمامى والتقشر و الجفاف و الحكة. لم يحصل على موافقة **FDA** لاستخدامه بهذا الاستطباب, و يعتبر من الزمرة **C** مع الحمل.

• Imiquimode [١٤٥-١٤٨]

من عائلة **Imidazoquinolines** و هو من المواد التي تعدل الاستجابة المناعية **immunomodulator**. يستخدم في طيف من الأمراض الجلدية مثل الثآليل التناسلية و الثآليل حول الشرج و التهاب الجلد التأتبي و التقرانات الضوئية.

يعمل من خلال المستقبل الشبيه بالجرس **toll-like receptor** فهو ينظم تصاعدياً مجموعة من السيتوكينات الالتهابية فيحرض العامل المنخر للأورام ألفا **TNF alpha** الذي يقلل من إنتاج و تركيب الكولاجين و الانترفرون ألفا و غاما, و مجموعة من الانترلوكين **(IL1, IL5, IL6, IL12)** و يبدل التعبير عن مورثة **P53**.

يطبق بشكل كريم بتركيز ٥٪ لمدة ٨ أسابيع اعتباراً من الأسبوع الثاني بعد الاستئصال الجراحي على خط الجرح و المنطقة المحيطة فيقلل من معدل النكس. يسبب تخريش خفيف في مكان التطبيق و قد يحتاج البعض لفترة راحة من التطبيق وكما يحرض فرط تصبغ عند أكثر من نصف المرضى, و قد يسبب تآكل جلدي سطحي, ألم و حكة و شعور حارق مكان التطبيق و تشكل الحويصلات. المتابعة طويلة الأمد غير مدروسة و حجم العينات صغير لذلك لابد من تقييم أكبر له. لم يحصل على موافقة FDA لاستخدامه بهذا الاستطباب, و يعتبر من الزمرة B مع الحمل.

- **Allium cepa** [١٤٩-١٥٥]

وهو خلاصة البصل و يتواجد في الكثير من أدوية الندبات . بدأت الدراسات عندما اكتشف أنه ذو تأثير مضاد للالتهاب و يثبط تركيب الكولاجين و قاتل للباكتريا و يحسن من ترتيب ألياف الكولاجين عند الأرانب. إلا أن نتائج الدراسات على الجدرات و الندبات الضخامية عند الإنسان متباينة ففي حين تؤكد بعض الدراسات تأثيراته الايجابية على ارتفاع الندبة و الحكة المرافقة, وأن استخدامه كمعالجة مشاركة مع شرائح السيليكون أومع حقن الستيروئيد حقق أفضل النتائج. بينما فشلت الدراسات التي تمت في الولايات المتحدة في إثبات أي فعالية لهذه المشاركة وكانت ذات تأثير مماثل للفازلين في إحدى الدراسات.

- **التاكروليموس** [١٥٦] **Tacrolimus**

وهو معدل مناعي **immunomodulator** يثبط عامل نخر الورم ألفا **TNF alpha** و **Gli-1** وهو مورثة ورمية يزداد التعبير عنها على مصورات الليف في الجدرات. يطبق التاكروليموس بشكل مرهم بتركيز ٠,١٪ مرتين يومياً لمدة ١٢ أسبوع على الندبات الضخامية و الجدرات, و رغم أن النتائج على حجم الندبة لم تكن هامة إحصائياً إلا أن تناقصاً واضحاً في الحكة و الألم و الحمامى قد حصل عند معظم المرضى.

لم يحصل على موافقة FDA لاستخدامه بهذا الاستطباب. يعتبر من الزمرة C مع الحمل. من التأثيرات الجانبية شعور بالحكة و الوخز و أعرض تشبه الانفلونزا و صداع و أخماج و التهاب أجربة و حمامى.

- **Rapamycin** [١٥٧]

وهو مماثل شبيه بالتاكروليموس , درس في الزجاج ووجد أنه يثبط أيضاً مورثة **Gli-1** الورمية وهذا يفسح المجال أمام استخدام الرابامايسين و التاكروليموس في علاج الندبات الضخامية و الجدرات.

- **Tamoxifen**[١٥٩،١٥٨]

وهو مضاد أستروجين غير ستيروئيدي تركيبي يعمل من خلال الارتباط التنافسي مع مستقبلات الاستروجين لينتج معقد نووي ينقص من تأثيرات الأستروجين ومن هنا يستخدم لعلاج سرطان الثدي. كما أنه يثبط تكاثر مصورات الليف و تركيب الكولاجين في المزارع النسجية وحيدة الطبقة, و ينقص عامل النمو التحولي ألفا TGF-alpha و شكله الإيزوميري TGF-alpha-1 اللذين تنتجهما مصورات الليف من الجدرات. الدراسات في الزجاج مشجعة لكن التطبيق السريري لا يزال تحت الدراسة. لم يحصل على موافقة FDA لاستخدامه بهذا الاستطباب, و يعتبر من الزمرة D مع الحمل

من تأثيراته الجهازية نقص البيض و الصفيحات و فرط لبيدات الدم, و تناقص حدة الرؤيا و تبدلات القرنية و اعتلال الشبكية و قد يحرض الإباضة.

- **Justiva**[١٦٠-١٦٦]

يلعب عامل النمو التحولي بيتا -٣ TGF-beta 3 دوراً هاماً و أساسياً في الاضطرابات التليفية التي تتصف بتراكم زائد للحمة الخلالية في الرئة و الكبد و الكلية و الجلد , فبينما يحرض TGF-beta1-2 مصورات الليف على إنتاج الكولاجين و لها تأثير مباشر على انكماش مصورات الليف في الزجاج, يقوم TGF-beta 3 بالوقاية من التليف حيث أن إضافة هذا العامل للمزارع النسجية لمصورات الليف تخفض من تركيب و ترسب الكولاجين و الفيبرونكتين في المراحل الباكرة من شفاء الجروح, ويقلل التندب عند الفأر بصورة هامة ويبدو أن هذا العامل هو السبب الأساسي في اختلاف التندب بين الحياة الجنينية و الحياة العادية.

تم تحضير TGF-beta 3 الإنساني المؤشب تحت اسم Justiva وقد انتهت المرحلة الأولى و الثانية من الدراسات السريرية في بريطانيا حيث درس على ١٠٠٠ شخص وأثبت أنه يحقق تحسناً كبير في شكل الندبة, وسيطرح في الأسواق قريباً.

ومن التطورات الحديثة استخدام و تحضير النمط II من مستقبلTGF-beta بتقنية RT-PCR الذي يثبط نمو مصورات الليف و ينقص تركيب النمط I من الكولاجين بجرعة تعتمد على التركيز المطبق .

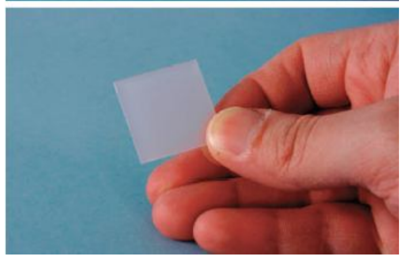
- **Prevascar**[١٤]

وهو IL10 الإنساني المؤشب. لوحظ أن IL10 يحرض على شفاء الجروح بدون تندب عند الفئران. تم تطوير الشكل الإنساني المؤشب الذي لا يزال تحت الدراسات السريرية في المرحلة الثانية حيث درس على ١٧٥ شخص مع ١٤٠٠ جرح, وقد أبدت النتائج المبدئية أن تطبيقه على حواف الجرح الحاد يخفض من التندب بصورة هامة.

ثالثاً – شرائح السيلكون (١٦٩-١٧٥)

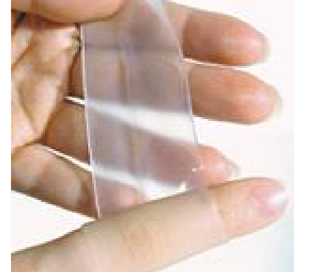


وهي وسيلة غير غازية **non-invasive** وغير مكلفة نسبياً لعلاج الجدرات. بدأ استخدامها عام ١٩٨٢ من القرن الماضي على يد **Perkins** للوقاية من ندبات الحروق, و منذ ذلك الوقت وحتى الآن تتالت الدراسات حول فائدة شرائح السيليكون في تحسين مظهر الندبة و أعراضها لاسيما الحكة.



تؤمن هذه الشرائح حاجز كتيم يطري الندبة من خلال إماهتها و ترطيبها و له تأثير هام على الحمامى و الألم و الحكة, و يبدو أن التأثير ناتج عن دورها كضماد كتيم يسبب زيادة في إماهة الندبة أكثر من مادة السيلكون نفسه إذ أن الدراسات التي قارنت بينها و بين استخدام الشرائح الأخرى غيرالسيلكونية لم تظهر فرقاً يذكر بين فعالية هذه الشرائح مما يقترح أن الضماد الكتيم هو كل ما نريده من هذه الشرائح, إلا أن دراسات أخرى أكدت أن شرائح السيلكون تفيد بأكثر من طريقة و أن نوعية الدراسات المجراة سيئة و هي المسؤولة عن تباين النتائج. من النظريات التي تفسر آلية تأثير شرائح السيلكون نذكر الضغط, الإماهة, نقص الأكسجة, كما اقترح أن الاحتكاك الذي يولد شحنة كهربائية ساكنة قد يكون وراء التحسن الملاحظ , إلا أنه من المؤكد أنه لا يحدث امتصاص موضعي أو جهازي لمادة السيلكون. عند أخذ خزعات نسجية من الندبات المعالجة بالسيلكون لم تتواجد مادة السيلكا في الندبات مما يقترح أن الآلية ليست من خلال عبور مادة السيلكون عبر البشرة لداخل الندبة.

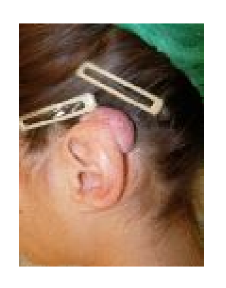
يتوافر السيلكون بشكل شرائح **sheets**, أكياس سيلكون **silicon filled cushion**, أو سيلكون هلامي **silicon gel**. قارنت بعض الدراسات شرائح السيلكون **silicon sheets** مع أكياس السليكون **silicon filled cushion** وكانت النتائج متماثلة, كما أن السيلكون الهلامي فعال أيضاً و يوفر وسيلة سهلة و أكثر ملاءمة للمناطق الجمالية كالوجه. و قد قبل **dermatix** من **FDA** كعلاج مساوي بفعاليته لشرائح السيلكون.



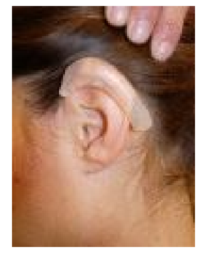
صنفت هذه الطريقة حالياً في الخط الأول في الوقاية من النكس بعد العمل الجراحي من قبل International Expert Panel. حيث تصل نسبة الوقاية من النكس بعد الجراحة حتى ٧٠-٨٠٪. ففي دراسة على ٢٠ سيدة أجرت جراحة على الثدي تبين أن استخدام شرائح السيلكون لمدة شهرين بعد العمل الجراحي قد خفض نسبة تشكل الندبات الضخامية من ٦٠٪ في مجموعة الشاهد إلى ٢٥٪ [١٧٦]. بينما أبدت دراسة حديثة فشل السيلكون في الوقاية من النكس التالي لاستئصال الندبة [١٧٨] .

يجب استخدامها لمدة ١٢ ساعة في اليوم على الأقل مباشرة بمجرد عودة التبشرن, إلا أنه لا يجوزتطبيقها بصورة مستمرة ولابد من إزالتها لساعة على الأقل لغسلها وتهوية الندبة لتجنب التعطن و الخمج. تستمرالشريحة حسب سماكتها ما بين ١٠-٦٠ يوم إلا أنها تبدأ بالتخرب بعد ٣ أسابيع وسطياً. تحتاج المعالجة ١٢ شهر حتى تصبح فعالة إلا أن معظم المرضى لا يتابعون بسبب المدة الطويلة.

رابعاً- الضغط [١٧٩-١٨٣]



وصف الضغط لعلاج الندبات أول مرة عام ١٨٣٥ إلا أنه لم يدرس جيداً حتى عام ١٩٧٠. كانت أولى الملاحظات التي لاحظها الأطباء أن الأربطة الضاغطة المطبقة على الأطراف السفلية تقود لشفاء الحروق بصورة أسرع إضافة إلى أن الندبة الناتجة تكون أقل احمراراً و أقل ارتفاعاً .



لم تفهم الآلية التي يفيد فيها الضغط لكن من الآليات المقترحة نذكر:

- تناقص الجريان الدموي مما يسبب تناقص ألفا-٢ ماكروغلوبولين α_2-macroglobulin و بالتالي زيادة تالية في تقويض الكولاجين الذي يتثبط بشكل طبيعي بوجود α_2-macroglobulin.

- نقص الأكسجةhypoxia التي تقود لتخرب الكولاجين و تراجع مصورات الليف.

- تناقص مستويات chondroitin 4-sulfate مما يسبب تقوض الكولاجين.

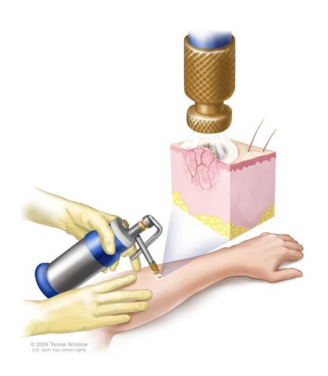
- تناقص إماهة الجدرة مما يسبب ازدياد ثبات الخلية البدينة و بالتالي تناقص تركيب أوعية جديدة بسبب تناقص إفراز وسائطها.

- يبدي الفحص النسجي أن الضغط يعيد ترتيب نسج الندبة من ألياف و لحمة للشكل الطبيعي المشاهد في الندبات الطبيعية و يقود لغياب التعبير عن مصورات الليف العضلية التي تعبر عن الأكتين ألفا α-SMA-expressing myofibroblasts ربما من خلال الموت الخلوي المبرمج.

- ركزت الدراسات الحديثة على دور epilysin (MMP-28) و هو أنزيم مقوض تفرزه الخلية الكيراتينية استجابة للأذية و يكون منخفضاً في الندبات الطبيعية و مرتفعاً بشدة في الجدرات و الندبات الضخامية. ينخفض مستواه بشدة تحت تأثير الضغط كما أبدت الدراسات في الزجاج تناقصاً مماثلاً في مستويات TNF و زيادة مستويات الموت الخلوي تحت تأثير الضغط.

تشمل وسائل الضغط: الأزرار الضاغطة, حلقات الأذن الضاغطة, الأربطة الضاغطة و بعض الأربطة اللاصقة الضاغطة. يجب البدء بالضغط باكراً ما أمكن بمجرد عودة التبشرن للجرح, يجب أن يتجاوز مستوى الضغط المطبق على الندبة الضغطَ الدموي في الشعريات أي ٢٤-٣٠ ملم زئبقي. تحتاج المعالجة بالضغط لمدة طويلة (ضغط ٢٣ ساعة يومياً لمدة أكبر من ٦ أشهر), و الكثير من مناطق الجسم غير مناسبة مثل الرأس و العنق . تعتبر شحمة الأذن أكثر المناطق التي يتاح الضغط عليها ثم الأطراف و الجذع , وقد استطاعت الأزرار الضاغطة المطبقة على شحمة الأذن لمدة ٨ أشهر أن تقي من النكس بعد استصال الجدرات جراحياً عند المتابعة لمدة ٨ سنوات في عدة دراسات. كما أن الضغط يحقق تحسناً يتراوح ما بين ٧٥-١٠٠٪ عند ٦٠٪ من المرضى إلا أن النتيجة تعتمد كثيراً على مطاوعة المريض.

خامساً المعالجة بالبرودة cryotheapy [١٨٣-١٨٧]



يؤثر الآزوت السائل على الأوعية الدقيقة ويسبب أذية الخلايا من خلال تشكل بلَورات داخل الخلايا مسببة نقص أكسجة الأنسجة (frostbite injury), كما أنه يعدل و يبدل من تركيب الكولاجين و يحرض تمايز مصورات الليف نحو مصورات ليف طبيعية.

طريقة العلاج

هناك الكثير من الطرق لتطبيق التبريد بالآزوت و لعل استخدامه في دورتين متتاليتين مدة كل منهما ١٥-٢٠ ثانية في جلسة تتكرر كل ٣ أسابيع لمدة ٨-١٠ جلسات يفيد في التسطح التام للجدرة, و يمكن تكرار المعالجة كل ٢٠-٣٠ يوم.

التأثيرات الجانبية

يجب تجنب تطبيق الآزوت لفترة طويلة (أكثر من ٢٥ ثانية للدورة الواحدة) بسبب احتمال حدوث نقص تصبغ غير عكوس, كما أن التبريد بالآزوت مؤلم . يستخدم لعلاج الجدرات صغيرة الحجم إذ أنه يؤثر على نصف سنتمتر تحت سطح الجلد مما يحد من دوره في علاج الجدرات الكبيرة, إلا أن الألم

المرافق للمعالجة و الشفاء طويل الأمد يحدد من استخدامه كما أن خطورة نقص التصبغ هامة عند ذوي الجلد الأسمر.

يمكن استخدام المعالجة بالتبريد قبل حقن الستيروئيد مباشرة لأنه يحرض توذم في الندبة مما يسهل عملية الحقن. ومن المقاربات الحديثة المعالجة بالبرودة داخل الآفة و قد طورها **Weshahy**(١٨٦) عام ١٩٩٣ حيث يتم إدخال إبرة قياس ٢٠ guage معقمة للاستخدام مرة واحدة يمر فيها الآزوت السائل بحيث نحقق أعلى نسبة تبريد في مركز الندبة مع أقل تأثير على البشرة وهكذا تزداد الفعالية و تتقلص التأثيرات الجانبية لاسيما تقرح الجلد و نقص التصبغ. أحسن مكان درست فيه هذه الطريقة هي جدرات شحمة الأذن إلا أنها يمكن أن تطبق في أي مكان .

سادساً - الجراحة

- **الجراحة لعلاج الندبات الضخامية**(٩-١٣، ١٤)

يمكن استئصال الندبات الضخامية التالية للجروح المختلطة (الخمج, الرض الزائد) أو الناجمة عن تأخر شفاء الجرح ببساطة ليكون هذا العلاج الأفضل. يمكن من خلال تصحيح الندبة scar revision أن نحصل على ندبة أضيق و أجمل كما يمكن تبديل اتجاه الندبة من خلال بعض التقنيات الجراحية مثل Z-plasty أو W-plasty . يعتبر Z-plasty ممتاز في الندبات الضخامية التي تتقاطع مع المفاصل أو خطوط الجلد بزاوية قائمة لأن الندبة الجديدة تأخذ اتجاه خطوط إرخاء الجلد ,أما W-plasty فهي الأفضل على ندبات الوجه لأنه بإمكاننا توجيه الندبة بسهولة حسب اتجاه الخطوط الجلدية. يمكن أحياناً نقل طعوم جلدية كاملة السماكة أو شرائح جلدية وشحمية لتخفيف الشد على الجرح. أحسن مكان معطي للطعوم الجلدية على الوجه منطقة خلف الأذن و منطقة فوق الترقوة و الجفن العلوي لأن تشابه اللون و الملمس يعطي نتائج أفضل من الذراع أو الفخذ.

- **الجراحة لعلاج الجدرات** (١٨٨)

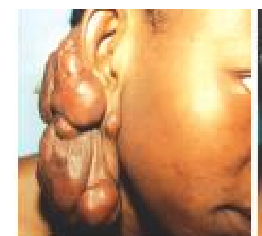
تعتبر الجراحة مضاد استطباب نسبي في علاج الجدرات لأن النكس شبه دائم و يتراوح ما بين ٤٥-١٠٠٪ حسب الدراسات, و قد تكون الجدرة أكبر بعد النكس. تزداد خطورة تفاقم الجدرة بعد الاستئصال في الجدرات التي لا تستجيب على حقن الستيروئيدات و الجدرات المعندة على العلاجات الأخرى. يجب تأجيل أي قرار جراحي إلى أن تنضج الندبة وهذا يحدث بعد سنة إلى سنة ونصف من الأذية البدئية.

يجب أن يفهم المريض بأن استئصال الندبة يعني استبدال الندبة بأخرى في محاولة منا لتحسين شكل الندبة أما محو الندبة نهائياً فهو غير ممكن بأي حال من الأحوال. و لذلك فإن التوقعات المنطقية تعطي رضا بالنتائج النهائية أما التوقعات الخيالية فلن ترضي المريض مهما كانت نسبة التحسن. كما أن النضج النهائي للندبة قد يستغرق زمناً طويلاً لذلك ينبغي الانتظار هذه المدة قبل الحكم على النتيجة. الشكل (٥١, ٥٢).

يتميز الاستئصال الجراحي بأن نتائجه الجمالية سريعة, إلا أنه غالباً ما يترك ندبة أطول و أكبر وبالتالي جدرة أسوأ في حال حدوث النكس. الشكل (٥٣). كما أن إضافة رض ميكانيكي جديد للجلد قد يتسبب بظهور ندبة جديدة أسوأ. فضلاً عن أن المنطقة المعطية غير متوافرة دائماً لاسيما في الجدرات الكبيرة, لذلك تعتبر المعالجة المتممة إلزامية في جميع الحالات.









الشكل (٥٢) الجراحة تفيد في الجدرات كبيرة الحجم لاسيما على شحمة الأذن

الشكل (٥١) الجراحة تفيد في الجدرات كبيرة الحجم والمعنقة لاسيما على شحمة الأذن

التكنيك الجراحي

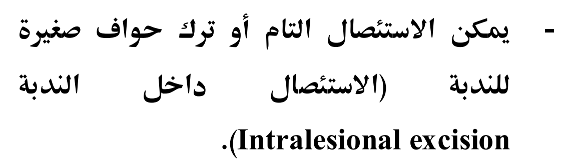
الخياطة البدئية المباشرة

في الجدرات الصغيرة ذات القاعدة الضيقة و التي لا تتجاوز ١ سم يمكن الاستئصال البسيط مع تسليخ الحواف و الخياطة البسيطة المتقطعة. كما يمكن تسليخ الجلد المغطي للندبة واستخدامه في إغلاق الجرح [١٨٩] وهذا ما يسمى استئصال الندبة تحت الجلد.

عند استئصال الجدرات مع الخياطة المباشرة يجب مراعاة مايلي [١٩٠]

- إغلاق الجرح مع أقل شد ممكن.
- أن يكون الشق موازي لخطوط إرخاء الجلد.

- تجريف كل المواد الأجنبية و الغريبة التي قد تسبب ارتكاس تجاه جسم أجنبي.
- لا ينصح بتطبيق تقنية Z-plasty أو أي تكنيك جراحي آخر من شأنه أن يزيد طول الجرح.



- يمكن الاستئصال التام أو ترك حواف صغيرة للندبة (الاستئصال داخل الندبة Intralesional excision).
- يجب أن تكون الخيوط المستخدمة لخياطة الجلد غير ممتصة, غير مجدولة, وحيدة الخيط, تركيبية, و أن تكون الإبرة قاطعة لتقليل الارتكاس النسجي للحد الأدنى الممكن.



الشكل (٥٣) النكس الشديد بعد الاستئصال بسبب عدم استخدام العلاج المتمم

- تحديد استخدام قطب تحت الجلد بحالات خاصة جداً وعند اللزوم فقط لتخفيف الشد.
- تطبيق ضماد ضاغط مباشرة بعد الجراحة.
- كما تساعد الأشرطة اللاصقة في تخفيف الشد على الأنسجة وبالتالي تقلل النكس التالي للجراحة.
- يجب المتابعة بالعلاج المتمم في كل الحالات.

طعوم أوشرائح جلدية ذاتية [١٤]

أما في حالة الجدرات الأكبر فنحتاج لاستخدام شرائح أو طعوم جلدية لإغلاق مكان الاستئصال بدون شد على الحواف, وهنا لا بد من استخدام المعالجة المتممة.

زرع الموسعات النسجية [١٣-١٤]

في الحالات التي لا يمكن فيها إغلاق الجرح بشكل بدئي ولا نرغب باستخدام طعم ذاتي, يمكن زرع موسع جلدي بجوار الجدرة و حقنه بالتدريج ليتم الاستئصال و الإغلاق المبدئي بدون شد.

الاستئصال بالحلاقة [١٩١،١٩٢]

في الحالات التي تكون فيها الجدرات متعددة أو كبيرة يغدو الاستئصال الجراحي غير عملي, حيث يمكن أحياناً أن نجري حلاقة للجدرات shaving لتصبح على مستوى سطح الجلد المحيط مع تطبيق علاجات موضعية مثل كريم imiquimode لعدة أسابيع تالية أو الأربطة الضاغطة و غيرها قد يكون مفيداً إلا أن الجلد في هذه المناطق يغدو مفرط التصبغ ولا يشبه بنية الجلد المجاور بحال من الأحوال. يمكن أن تترك هذه الجدرات بعد الحلاقة لتتندب بالمقصد الثاني ,كما يمكن أن تغطى هذه المناطق بطعم جلدي.

الاستئصال تحت التام subtotal excision [١٩٣، ١٩٤]

ويتم من خلال استئصال الندبة مع ترك هامش لا يتعدى ٢-٥ ملم من الندبة حيث تتم الخياطة ضمن هذا الجزء الندبي. هدف هذه المناورة تجنب رض المزيد من الأدمة و بالتالي يقل احتمال النكس بعد العلاج. الشكل (٥٤).



الشكل (٥٤) الاستئصال تحت التام من خلال ترك حافة رقيقة من الجدرة والخياطة ضمنها.

طعم Integra [١٩٥]

يمكن استخدام Integra (وهو طعم جلدي صناعي مؤلف من الكولاجين و GAGs) و تأجيل الطعم الجلدي لعدة أسابيع).

الطعوم الذاتية من خلايا البشرة epithelial autografts [١٩٦-٢٠٢]

من التطورات الحديثة في علاج الجدرات , و قد استخدمت سابقاً بشكل واسع في علاج الحروق و قرحات الساق المزمنة غير الشافية و الضياع المادي الواسع بعد استصال الوحمة الخلوية الولادية العرطلة و انحلالات البشرة الفقاعية [٢٣-٣٠] .

الطعم الذاتي للخلايا البشروية المزروعة cultured epithelial Autograft [٢٠٣]

تؤخذ خزعة بواسطة الحلاقة أو خزعة كاملة السماكة من الفخذ بمساحة ١ سم٢ , ثم تزرع الخلايا البشروية في المزارع النسجية و تصبح جاهزة للتطعيم بعد أسبوعين من تلقي العينة النسجية, حيث

تنمو الخلايا البشروية وتتجمع بشكل صفائح وتنقل إلى شاش فازليني و تعقم و تزرع بينما تحفظ الخلايا المتبقية بالتجميد للاستخدام المستقبلي. تستأصل كامل الجدرة بالجراحة أو باستخدام ليزر CO2 ثم توضع الخلايا البشروية على سطح الجلد و تثبت باستخدام شبكة رقيقة على الحواف و تضمد. يمكن إعادة الزراعة بعد شهرين باستخدام الخلايا المجمدة.. لا تحتوي الخلايا المزروعة في البداية على طبقة حبيبية أو طبقة متقرنة و تكون غير متمايزة, إلا أنها تتمايز بعد أسبوع من الزراعة و يتشكل الغشاء القاعدي و أنصاف أجسام الوصل hemidesmosomes بعد شهر. بينما تتشكل ألياف الإرساء anchoring fibril و الأدمة الجديدة ذات التركيب الوعائي الجديد بعد ٦-١٢ شهر. تتشكل الألياف المرنة بعد ٤-٥ سنوات.

تتميز هذه الطريقة بأنها تصلح في الجدرات كبيرة الحجم و الناكسة و المعندة على المعالجة و يمكن إعادة الزراعة باستخدام الخلايا المجمدة الجاهزة. مكان أخذ الخزعة صغير جداً مما يجعله متاحاً ولا يحمل المريض عبء جدرة ثانية كبيرة كما في الطعوم كاملة السماكة.

من سيئات هذه الطريقة الفترة الطويلة التي تحتاجها البشرة لتشكل ألياف إرساء تربطها مع الأدمة مما يجعل نسبة الفشل عالية في علاج المساحات الواسعة بسبب الرض الميكانيكي الذي يقتلع الطعم [٣٤-٣٥] كما أنها غير مناسبة على مناطق الضغط و الاحتكاك, وهي مكلفة و محدودة في بعض الجامعات و مراكز الحروق. يتم حالياً تطوير طعوم مشتركة (بشروية مع مادة قاعدية و لحمية) لتحسين نوعية الطعوم.

Tissue engineering allogrf [٣٠٤]

من سيئاتها التكلفة العالية, واحتمال النجاح قليل لا يحتوي خلايا صباغية أو ملحقات فالنتائج الجمالية متواضعة . إلا أنه يؤمن إغلاق مباشر للضياع المادي التالي لاستئصال الجدرة و يغني عن أخذ طعم من مكان آخر و يؤمن وسط ذو عوامل نمو متوازنة من شأنها دعم التندب الطبيعي للخلايا.

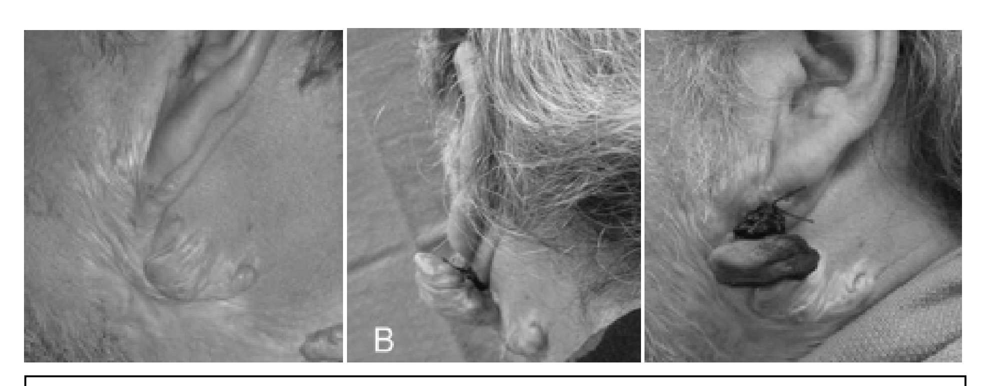
من العلاجات المتممة والتي لا بد من استخدامها بعد الجراحة:

١. المعالجة الشعاعية [٩-١٣]
٢. المعالجة بحقن الستيروئيد أثناء العمل الجراحي أو بعده وهنا يجب ترك القطب ٣-٥ أيام أكثر من المعتاد لتجنب تفتق الجرح. [١١٤]
٣. حقن الانترفرون [١١٥]
٤. Imiquimode [١٤٥]
٥. Mitromycin-c [١٤]
٦. الأربطة الضاغطة [٨]
٧. شريط أكسيد الزنك [٣٠٥]
٨. شرائح السيليكون [١٧٣]

٩. المعالجة بالبرودة[١٨٣]

الربط بالخيوط

وهي طريقة فريدة في علاج الجدرات استخدمت في أميركا عام ٢٠٠٨ على ٥ جدرات [٣٠٦] تم ربطها بالخيوط لمدة ٥ أسابيع مما حقق استئصالها بدون خياطة. لم تسجل أي حالة نكس بالمتابعة لمدة سنة. تسمى هذه الطريقة Suture banding technique و تستخدم في الجدرات المعنقة أو عندما يرفض المريض الاستئصال الجراحي حيث تستخدم خيوط بقياس 4-0 غير ممتصة حول قاعدة الجدرة و يربط خيط جديد كل عدة أسابيع إلى أن تسقط الجدرة. قد يحتاج المريض في الأيام القلية الأولى لتسكين الألم (أسيتأمينوفين). الشكل (٥٥).



الشكل (٥٥) الربط بالخيوط في علاج الجدرات المعنقة على شحمة الأذن

سادساً- المعالجة الشعاعية [٢٠٧-٢١٥]

كان Debeurmann وGougerot أول من وصف استخدام الأشعة عام ١٩٠٦ إلا أن التقارير التالية أكدت أن الأشعة لا تكفي لوحدها ولا تعتبر معالجة فعالة وحيدة إلا إذا استخدمت بجرعات كبيرة لكنها هنا تحمل خطورة حدوث كارسينوما شائكة الخلايا في الجلد في المنطقة المعالجة بعد١٥–٣٠ سنة . لذلك فهي غالباً ما تستخدم كعلاج متمم للجراحة.

آلية التأثير

تستهدف الأشعة مصورات الليف مباشرة و تحرض على apoptosis.

طريقة المعالجة

هناك الكثير من طرق العلاج:

المعالجة الشعاعية السطحية superficial X ray

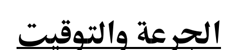
التشعيع بالحزمة الالكترونية electron Beam

التشعيع مرتفع و منخفض الجرعة low\high dose brachytherapy

التشعيع الخلالي بالإيريديوم interstitial Ididium 192



تزداد الفعالية عند مشاركة الأشعة مع الجراحة حيث تقل نسبة النكس بصورة هامة و تزداد الفعالية وتصل حتى ٦٥-٩٩٪ و في أحد الدراسات الاستقبالية أدى التشعيع خلال ٢٤ ساعة من الجراحة لنسبة نجاح وصلت حتى ٨٠٪ دون نكس بعد ٥ سنوات من المتابعة. وفي دراسة أخرى لفعالية حزمة الالكترونات بعد الجراحة وصلت نسبة النجاح إلى ٧٧٪ بدون نكس لمدة ١٨ شهر. قام Cosman باستخدامها كعلاج متمم للاستئصال الجراحي حيث تتراوح الفعالية ما بين ٦٥-٩٩٪ . الشكل (٥٦).



الجرعة والتوقيت

يجب أن يتم التشعيع خلال أول أسبوعين بعد الجراحة حيث تكون مصورات الليف في طور التكاثر, ويفضل البدء بالتشعيع خلال ٢٤ ساعة من الجراحة وألا تقل عن 12 Gy لأن النكس يزداد بصورة هامة في الجرعات القليلة.

الشكل (٥٦) الاستئصال الجراحي مع المعالجة الشعاعية التالية

أبدت أحدث دراسة في اليابان [٢٠٩] أن نسبة النكس انخفضت بصورة هامة بعد عام ٢٠٠٢ بسبب تبديل البروتوكول المستخدم في العلاج الشعاعي حيث يعتمد البروتوكول الجديد على تعديل الجرعة حسب توضع الجدرة حيث نرفع الجرعة في الأماكن التي نتوقع فيها نكس أعلى و قد تصل الجرعة إلى ٢٠ غراي مقسمة على ٤ جرعات على ٤ أيام متتالية, بينما لا تحتاج الجدرات على الأذن لأكثر من ١٠غراي مقسمة على جرعتين.

و في دراسة أخرى في اليابان[٢١٠] قيمت جميع الحالات المعالجة بالأشعة ما بين عامي ١٩٧٩-١٩٩٤ كانت أحسن جرعة لتجنب النكس بعد الاستئصال هي ٢٠ غراي مقسمة على ٥ جرعات. لا يجوز تشعيع الأطفال وفي حال كان هذا الخيار الوحيد المتاح لا بد من حماية غضاريف النمو. لا فرق بين التشعيع بعد الجراحة فقط أو التشعيع قبل و بعد الجراحة.

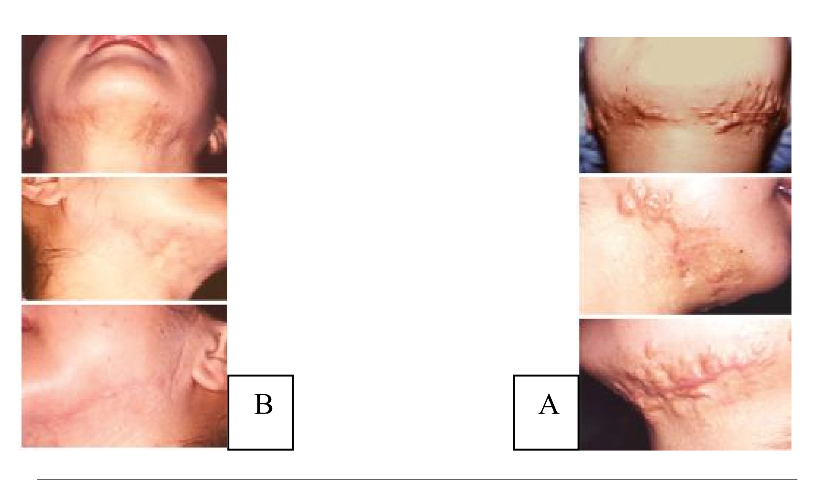
التأثيرات الجانبية[٢٠٧]

تتضمن التأثيرات الجانبية الحمامى و فرط التصبغ العابر. خطورة التسرطن منخفضة جداً باستخدام التقنيات الحديثة إلا أنها ليست معدومة فهناك تقارير نادرة في الأدب الطبي عن التسرطن بعد المعالجة الشعاعية للجدرات لاسيما في العقد اللمفية و الدرق و الغدد اللعابية حتى بعد فترة كامنة قد تصل ٢٠ سنة, لذلك ينصح الكثير من الأطباء بتحديد الأشعة في المنطقة المعالجة فقط مع تجنب تعريض باقي أنحاء الجسد وربما جدرات الأذن هي التوضع الوحيد الذي يمكن معه تحديد الأشعة بالمنطقة المعالجة فقط.

و ينصح بحصر هذه الطريقة بالجدرات المعندة على المعالجة و بعمر ٢١ سنة فأكثر و تجنبها في المناطق عالية التسرطن كالثدي والدرق.

دور الاشعة في الوقاية من التندب المعيب

أبدت حالة فريدة[٢١٦] نشرت مؤخراً ٢٠٠٨ عن حالة سيدة لديها سرطان ثدي عولجت باستصال الثدي التام ثنائي الجانب مع التشعيع على الجهة المصابة. بعد سنة ظهرت جدرة في مكان الاستئصال في الجهة غير المشععة بينما لم تظهر الجدرة في الجهة المشععة مما يقترح دور الأشعة في الوقاية من التندب المعيب.



الشكل (٥٦) المعالجة الشعاعية لعلاج الجدرات على الفك السفلي . A قبل العلاج, B بعد العلاج

سابعاً – العلاج بالليزر [٢١٧-٢٤١]

حملت بداية ١٩٨٠ ثورة في تطور ليزر الجلد حيث وضع كل من **Anderson** و**Parrish** نظرية الأذية الحرارية الانتقائية و هي تصف أن طاقة الليزر تمتص بشكل نوعي من النسيج الهدف لتسبب أذية حرارية انتقائية موضعة متواسطة بالحرارة.

طورت هذه النظرية ابتكار الليزر النابض الذي يتميز بنوعية و انتقائية عالية. تقلل الانتقائية من كمية الأذية الحرارية للنسج السليمة المحيطة مما يقلل من التندب و التأثيرات الجانبية الأخرى.

<u>لمحة تاريخية</u>

- كان ليزر الأرغون المستمر (٤٨٨ نانومتر) أول ليزر استخدم في علاج الندبات الضخامية و الجدرات , إلا أن التقارير البدئية لم تكن مشجعة و الدراسات التالية أثبتت عدم فعاليته [٢١٧] .
- و بشكل مشابه بدأ استخدام ليزر **Nd:YAG** المستمر الذي يثبط بصورة انتقائية تركيب الكولاجين من خلال تأثيره البيولوجي الضوئي المباشر الذي يسبب احتشاء الأنسجة ثم انطراحها , و كانت النتائج المبدئية مشجعة إلا أنها كانت عابرة و مؤقتة و نكست معظم الندبات بسرعة (٢٥-٧٤٪) [٢١٨-٢٢٠] .
- يعتمد ليزر **CO2** المستمر على الاستئصال الجاف للندبة [٢١٩] مع أقل أذية ممكنة للأنسجة المجاورة, كما بينت الدراسات في الزجاج أن تشعيع مصورات الليف باستخدام **Er:YAG** وكذلك ليزر **super pulsed CO2** يؤثر على عوامل النمو فيزيد **bFGF** الذي يحرض تمايز الخلايا و ينقص **TGF-beta** المسؤول عن ترسب الكولاجين وبالتالي يؤثر على تكاثر الخلايا و تركيب الكولاجين وليس بآلية مقشرة فقط. إلا أن النكس كان سريعاً بعد استئصال الندبة أو تبخيرها بليزر**CO2** مستمر الموجة, حيث نكست الندبات في ٣٩-٩٢٪ من الحالات بالكامل خلال سنة [٢١٩، ٢٢٠]. جرب استخدام الانترفرون مع الليزر وحقن الستيروئيد مع الليزر و رغم أن نسبة النكس تحسنت إلا أن النتائج بقيت غير مرضية, و أبدت إحدى الدراسات التي قارنت نسبة النكس بين الاستئصال الجراحي و بالليزر أن نسبة النكس متماثلة تماماً بين المجموعتين [٢٢٠].
- في أوائل التسعينات درس استخدام الليزر الصباغي النابض **PDL**(٥٨٥ نانومتر) في علاج وحمة قربة النبيذ, وكان هناك بعض التندب التالي للمعالجة السابقة بليزر الأرغون على بعض الآفات. لفت التحسن الذي طرأ على هذه الندبات النظر نحو إمكانية استخدام **PDL** في علاج الجدرات و الندبات الضخامية , حيث استخدمه **Alster** عام ١٩٩٣ [٢٢٢] في تحقيق تحسن طويل الأمد في علاج الندبات المحدثة على وحمة قربية النبيذ. وفي عام ١٩٩٤ قام

Alster بدراسة عن التحسن السريري و تحسن الملمس النسجي بعد علاج الجدرات بهذا الليزر و وصلت نسبة التحسن إلى ٥٧٪ بعد أول جلسة و ٨٣٪ بعد ثاني جلسة [٢٢٣] و أبدى فحص سطح الجلد باستخدام optical profilometry أن الندبة المعالجة بالليزر لها نفس صفات الجلد الطبيعي تقريباً. و في عام ١٩٩٥ قام Alster و William [٢٢٤] بمقارنة نصف الندبة المعالج بالليزر الصباغي النابض مع نصفها الذي لم يعالج و ترك كمجموعة شاهد و كان فارق التحسن هاماً بجميع المقاييس. و تتالت الأبحاث في السنوات التالية عن فعالية و تأثير PDL حيث كان فعالاً في علاج العد الجدري [٢٢٥] ,كما حققت مشاركة كل من ليزر CO2 و PDL [٢٢٦-٢٢٧] في بعض الندبات المختارة نتائج هامة و طويلة الأمد, إضافة لفائدته كعلاج متشارك مع حقن الستيروئيد أو حقن الستيروئيد و ٥-فلوروبوراسيل ضمن الآفة [٢٢٨] . كما تتالت الدراسات حول استخدامه في علاج الفزر الحملية, ودوره في الوقاية من تشكل الجدرات و الندبات الضخامية عند المؤهبين إذا طبق بعد فك القطب مباشرة و لثلاث جلسات تالية حيث كانت النتائج أحسن بكثير من الشاهد [٢٢٩].

و بالمقابل هناك بعض الدراسات التي شكّكت بدور الليزر الصباغي النابض في علاج الجدرات و الندبات الضخامية, بل وقد ذكرت إحدى الدراسات المنشورة عام ٢٠٠٨ عن حالة جدرات على الصدر عولجت بنجاح بحقن الستيروئيدات ثم تطبيق الليزر الصباغي النابض لعلاج توسع الشعريات المرافق و التالي للمعالجة فكانت النتيجة نكس سريع للجدرات خلال أسبوع [٢٣٠] .

آلية عمل الليزر[٢٣٣-٢٣٤]

لا تزال الآلية التي يؤثر بها الليزر الصباغي النابض على الجدرات والندبات الضخامية غير مفهومة بشكل كامل لكنها تتضمن:

١- نقص أكسجة الأنسجة المحرضة بالليزر مما يسبب تركيب كولاجين جديد.

٢- تسخين ألياف الكولاجين يسبب فصم الروابط ثنائية الكبريت

٣- الأذية الحرارية الانتقائية للأوعية

٤- تثبيط إفراز عامل النمو TGF-beta 1 ووسائط الخلايا البدينة كالهيستامين و الانترلوكين و الكثير من العوامل المناعية التي تتداخل بتركيب الكولاجين.

٥- زيادة إنتاج الميتالوبروتيناز MMP-13

٦- تحريض الموت الخلوي المبرمجApoptosis .

العوامل التي تؤثر على نتيجة العلاج بالليزر

١- نمط الجلد الضوئي **Skin phototype**

يتداخل الميلانين الموجود في البشرة السمراء مع امتصاص الطاقة الضوئية و بالتالي تصل كمية أقل من الطاقة للندبة و تكون الفعالية أقل في علاج الندبات والتأثيرات الجانبية كأذية للبشرة واضطراب التصبغ التالي للمعالجة أكبر.

٢- الالتهاب و الخمج

قد ينتشر الخمج كالحلأ البسيط و الثآليل بظاهرة كوبنر بعد جلسة الليزر, أما في الحالات الجلدية الالتهابية كالعد و الصداف و الأكزيما فقد تتحسن الحالات أو تسوء.

قد يسرع الإيزوترتنوين من تشكل الجدرات و الندبات الضخامية بسبب تأثيراته على استقلاب الكولاجين و آلية شفاء الجروح, لذلك يجب وجود فاصل ٦ أشهر بين أخر جرعة للايزوتريتنوين و الليزر على الأقل. ذكرت حالة من تشكل الجدرات التالية لتطبيق الليزر الصباغي النابض عند مريض يتناول الايزوترتنوين [٢٣٥].

٣- التوقعات غير الواقعية, إذ لا توجد أي معالجة تحقق تحسن ١٠٠٪ و تبقى درجة من التندب, ولا يمكن لأي عدد من الجلسات أن يمحو الندبة و يجب أن يتفهم المرض دوره في العناية بعد الجلسة.

طريقة العلاج [٢٣٥]

- لا حاجة للتخدير فالألم محتمل جداً و يكون بشكل لسع حراري و في الأماكن الحساسة من الجسم كالشفة أو الثدي أو العجان يمكن حقن المخدر الموضعي في الندبة أو حصر الأعصاب كما يمكن تطبيق كريم مخدر موضعي مع أو بدون ضماد كتيم مثل الليدوكائين أو EMLA .
- يجب تنظيف الجلد من كل الكريمات قبل الجلسة ولا يجوز استخدام الكحول و المواد الأخرى القابلة للاشتعال.
- يمكن ترطيب المناطق المشعرة بالماء للإقلال من انتقال الحرارة للأشعار و احتراقها.
- تطبق سلسلة من ضربات الليزر المتلاصقة و غير المتداخلة على كامل سطح الندبة. تختلف الطاقة حسب حجم الندبة و سماكتها و توضعها و لونها و لون الجلد الأصلي. تحتاج الندبات قليلة التليف في الأماكن الحساسة من الجسم (الثدي و القص) طاقة أقل, بينما تتطلب الندبات السميكة أو الداكنة لطاقة أعلى, و يجب البدء بشكل عام بأقل طاقة ممكنة و تزداد حسب الاستجابة, فإذا أبدت النتائج البدئية تحسناً جيداً نحافظ على الطاقة دون زيادة بينما

إذا لم تكن النتائج مرضية نزيدها بمعدل ١٠٪ عن الجلسة السابقة. تخفض الطاقة إذا حدثت نفاطات أو قشور و ننتبه لعدم تراكب النبضات أثناء العلاج.

العناية بعد الجلسة

يجب تجنب العبث بالندبة و مناورتها. يسمح بالاستحمام دون فرك الندبة و تغسل بالماء و الصابون و تجفف بلطف ثم يطبق عليها الصاد الموضعي و ضماد غير لاصق. تزول الفرفرية خلال ٧-١٠ أيام. يعاد التقييم بعد ٦-٨ أسابيع حيث يمكن تطبيق الليزر ثانية عند اللزوم.

التأثيرات الجانبية [٢٢٥-٢٢٦]

أشيع التأثيرات الجانبية فرط التصبغ التالي, ويتراجع عفوياً مع الوقاية من التعرض للشمس ,أما إذا استمر فيمكن تأجيل الجلسة التالية مع وصف كريمات مبيّضة حتى لا يتداخل امتصاص الميلانين مع امتصاص الهيموغلوبين.

قد تظهر الأكزيما الأرجية التالية للضماد أو لمرهم الصادات الحيوية أو اللاصق. إذا استمر الطفح بعد جلسة الليزر يجب أن نطبق كريم كورتيزون خفيف إلى أن تتحسن الأكزيما مع التوقف عن استخدام العامل المتهم.

عدد الجلسات اللازمة ومستويات الطاقة [٢٣٦]

تتحسن معظم الندبات الضخامية بنسبة ٥٠-٨٠٪ بعد جلستين, إلا أن الندبات الأكثر تليفاُ تحتاج لجلسات أطول تتراوح من٢-٤ أو أكثر. تزداد النتائج طرداً مع ازدياد عدد الجلسات و تبدو أحسن النتائج بأكثر من ٦ جلسات بفاصل شهرين.

قيمت أحد الدراسات مدى تأثير عرض النبضة على النتائج فكانت النبضة الضيقة ٠,٤٥ ميلي ثانية أفضل من النبضة العريضة ٤٠ ميلي ثانية رغم أن كلاهما أدى إلى تحسن في الندبات. كما درس تأثير الطاقة و قورنت عدة مستويات ووجد أن الطاقة المنخفضة (٣-٥ جول/سم٢) أحسن من الطاقة الأكبر.

التطورات الحديثة في ليزر الندبات

- اقترح الضوء النابض الشديد كعلاج للجدرات, و أول دراسة تمت بهذا الخصوص في تركيا عام ٢٠٠٨, ووجدت أنه فعال في ٩٢,٥٪ حيث كانت الفعالية ممتازة عند ٣١,٢٪, جيدة في ٢٥,٧٪, مقبولة عند ٣٤٪, وغير فعالة في ٩,١٪, إلا أن هذه النتائج مشجعة و تشير إلى إمكانية تطوير استخدامه لاسيما أنه أقل كلفة من الليزر و متاح في معظم العيادات الجلدية [٢٣٧، ٢٣٨].

- أبدت الدراسات على Nd:YAG أنه يحقق نتائج ممتازة و واعدة من خلال تقنية التشعيع التخثري irradiation coagulation حيث وصلت نسبة التسطح التام إلى ٥٨,٨٪ بدون نكس لمدة ٥ سنوات. يثبط هذا الليزر إنتاج الكولاجين من مصورات الليف بصورة انتقائية
- المعالجة الديناميكية الضوئية لمصورات الليف Photo Dynamic Therapy (PDT) حيث درست هذه الطريقة على المزارع النسجية ثنائية الطبقة و حضنت الخلايا مع المادة المحسسة الضوئية ٥ أمينوليفولينيك أسيد و شععت باستخدام الليزر ٦٣٥ نانومتر بجرعات مختلفة (٥-١٠-٢٠ جول/سم٢). وتم فحص المزارع بعد ٢٤ ساعة و بعد أسبوعين كانت النتائج ممتازة في الجرعات العالية (١٠-٢٠ جول/سم٢) وقد تكون علاج فعال سريرياً [٢٤٠] .
- تم استخدام الأمواج الترددية الراديوية Radiofrequency في علاج الجدرات . لم تكن التبدلات السريرية هامة إلا أن التبدلات على الخزعات النسجية المأخوذة و عند الفحص بالمجهر عديد الفوتون كانت هامة في شكل ألياف الكولاجين و ترتيبها [٢٤١] .

ثامناً – العلاج الضوئي[٢٤٣-٢٤٨]

يفيد العلاج الضوئي UVA-1في بعض الحالات الجلدية التليفية مثل صلابة الجلد و القشيعة(٣-٥), وهي حالات يزداد فيها إنتاج الكولاجين بصورة مشابهة لما يحدث في الجدرات. تمتاز الأشعة الضوئية أنها تخترق عمق الأدمة مما يسمح بعلاج الآفات العميقة , ولا تمتص بشدة من DNA كما في الأشعة الأقصر UVB وبالتالي تكون أقل إحداثاً لحرق الشمس و سرطان الجلد, ورغم ذلك لا توجد تقارير حول نسبة التسرطن التالية للعلاج طويل الأمد بهذه الأشعة, و التأثير الوحيد المدروس و المعروف هو فرط التصبغ العابر [٤].

تزيد هذه الأشعة من إفراز و تركيب الكولاجيناز بطريقة معتمدة على الجرعة [٤، ٦، ٧] ,حيث أثبت الفحص النسجي بدء تركيب كولاجين و ألياف مرنة طبيعية ضمن الجدرة نفسها بعد تعرضها للأشعة الضوئية, و قد وجد في تقارير فردية ودراسات صغيرة أنها فعالة في علاج الجدرات, وإذا أثبتت الدراسات فعالية هذه المعالجة فإنها ستفتح أفقاً كبيراً لاسيما في ندبات الحروق الكبيرة حين تكون كل العلاجات الأخرى صعبة و غير عملية كالاستئصال أو حقن الستيروئيد.

تاسعاً – المعالجات الفموية للجدرات و الندبات الضخامية

- **الميتوتركسات methotrexate** [٣٤٩]

عند مشاركته مع الاستئصال الجراحي يقي من معظم حالات النكس, يعطى بجرعة فموية وحيدة أسبوعياً تتراوح ما بين ١٠–٢٠ ملغ كل ٤ أيام اعتباراً من أسبوع سابق للعملية, و لمدة ٣–٤ أشهر بعد شفاء الجرح.

- **بنتوكسي فللين (Pentoxifylline (Trental** [٣٥٠]

يعطى بجرعة ٤٠٠ ملغ ثلاث مرات يومياً ليقي من النكس التالي للجراحة . آليته غير مفهومة تماماً لكن ربما لكونه يحسن الدوران الدموي فيقلل من عوامل النمو المتحررة من مصورات الليف.

- **الكولشيسينColchicine** [٣٥١]

يستخدم لعلاج و الوقاية من نكس الجدرات من خلال تثبيط تركيب الكولاجين و تحرض الكولاجيناز و تثبيط النبيبات الدقيقة.

عاشراً - المعالجة الجينية (دور مورثة P53 في تشكل الجدرات)

هناك الكثير من الدراسات الحديثة حول إمكانية تحريض الموت الخلوي المبرمج لعلاج الندبات, ومن هذه الوسائل:

- **استخدام قطعة صغيرة اندخالية من RNA الخاص بمورثة Cylin D فتوقف الدورة الخلوية في مصورات الليف في المرحلة G1 مسببة موت مصورات الليف وهذا ما يسمى المعالجة بRNA الاندخالي للجدرات** [٣٥٣] **.**

- **يمكن عن طريق استخدام الأدينوفيروس المؤشب recombinant adenovirus mediated double suicide gene therapy CDglyTK أو باستخدام الأدينوفيروس الذي يحمل مورثة FAS (FAS M cab) أن نحرض حدوث الموت الخلوي المبرمج في الخلايا المتكاثرة وهي من العلاجات الجينية واسعة الاستخدام في الأورام. وبما أن السلوك البيولوجي للجدرات يشبه سلوك الأورام فقد تقود هذه المعالجة لفتح علمي جديد للجدرات** [254] **.**

- يمكن باستخدام small interfering RNA siRNA موجه نحو مورثة عامل النمو الوعائي البطانيVEGF أن نثبط تركيب الأوعية في الندبات مما يساهم في تراجعها [٢٥٥] .

- كما يمكن توجيه siRNA نحو مستقبل TGF beta داخل الخلوي وهو يسمى SMAD مما يحقق خفض إنتاج الكولاجين. وقد أثبتت دراسة أخرى حديثة أن SMAD gene3,6,7 مسؤولة عن بعض الأمراض التليفية و الجدرات. و أكدت دراسة في بريطانيا أن دراسة الواسم الجيني SMAD له دور كبير في البتشخيص و العلاج و الإنذار و في توقع تطور جدرات جديدة بعد العلاج.[256]

أخيراً – بعض العلاجات الأخرى الحديثة [٤، ٥-١١، ١٢، ٢٥٧]

من العلاجات الحديثة التي أثبتت قدرتها في الزجاج على خفض تركيب الكولاجين نذكر:

- Proline-cis-hydroxyproline هيدروكسي برولين.

- Azetidine carboxylic acid

- Tranilast وهو دواء مضاد للتحسس إلا أنه يثبط تركيب الكولاجين و GAGs.

- Pentoxifylline يثبط تضاعف DNA

- الذيفان البوتوليني حيث استخدم RAC وهو Ras Related C3 botulinum toxin لتثبيط فعالية مصورات الليف.

- الأميلوئيد المصلي P (SAP) حيث يثبط تمايز الخلايا باتجاه مصورات الليف و يبطئ شفاء الجروح ويمكن لإضافته للندبات الضخامية و الجدرات أن يساهم في شفائها و بالمقابل يمكن لنضحه و التخلص منه من الجروح غير الشافية و المزمنة أن يساعد في إلتئامها.

- Troglitazone وهو دواء يستخدم عند مرضى الداء السكري, وقد بدأ استخدامه مؤخراً عند مرضى تليف الأعضاء لأنه يقلل من ترسب الكولاجين , إلا أن تأثيره على تليف الأدمة لا يزال تحت الدراسة و النتائج واعدة.

- يتم حالياً تطوير استخدام bFGF في ألمانيا (٢٠٠٩) لاستخدامه سريرياً كونه من العوامل المثبطة بشدة لتكاثر الفايبروبلاست.

- يمكن من خلال استخدام أضداد وحيدة النسيلة موجهة نحو جزء التيلوببتيد من جزيئة الكولاجين أن نحصر تركيب المزيد من الكولاجين من خلال التأثير على روابط جزيئات الكولاجن المتواسطة بالتيلومير telomeptide mediated collagen-collagen interaction. الدراسات في الزجاج مشجعة حيث تناقص إنتاج الكولاجين من مصورات الليف في المزارع النسجية إلا أن النتائج السريرية غير متوافرة بعد.

- كما أن canthelicidine وهو ببتيد مضاد للباكتريا يفرز من الجلد بشكل موضعي في الأذيات الجلدية يحد من التليف بشدة و وجد أن مستوياته قليلة في الندبات المعيبة. يمكن لإضافته الخارجية أن تحسن من التندب و تقلل التليف.

- استخدام De Hydroxy Methyl Epoxy Quinomycin (DHMEQ) الذي يثبط العامل النووي كابا Nuclear factor kappa المسؤول عن تركيب و ترسب الكولاجين I.

- عديدات الفينول في الشاي الأخضر من نمط EGCG (Epigallocatechin-3 gallate) تثبط تركيب الكولاجين من خلال تداخلها مع الإشارات داخل الخلوية عبر Stat 3 وهو من العوامل الواقية من تشكل الأورام و يثبط الآلية التي تتشكل بها الندبات الزائدة و قد يكون له دور في الوقاية و العلاج .

- Quercetin وهو فلافونيد يثبط تكاثر و انكماش مصورات الليف.

- العوامل المبيضة القوية لأن الجدرات نادرة عند البيض كما تتراجع إذا تطور البهق فوق الجدرة .

- مثبطات الخلايا البدينة لأن الخلايا البدينة لا تزداد فقط و إنما تتداخل مع وظائف مصورات الليف و تحرضها على التكاثر و تسبب الأعراض.

المتابعة

بسبب نسبة النكس العالية لا بد من المتابعة لمدة لا تقل عن سنة, وفي بعض الدراسات تصل نسبة المتابعة الموصى بها ما بين ٢-٣ سنوات.

الوقاية

- إن وجود قصة شخصية أو عائلية لتشكل ندبات ضخامية أو جدرات لدى المريض تعتبر مضاد استطباب لإجراء الكثير من الإجراءات مثل LASIK أو التقشير بليزر CO2 أو ثقب الأذن و الوشم و الحجامة والجراحات التجميلية الانتقائية كما يجب استخدام كل الوسائل اللازمة لتقليل حدوث الجدرات بعد الجروح كشرائح السيليكون و غيرها و تجنب أذية الجلد الحادة و علاج حالات الجلد الالتهابية كحب الشباب. ولعل مرضى الجدرات على شحمتي الأذنين هم الأقل خطورة من هذه المجموعة في تشكيل جدرات على باقي مناطق الجسم.
- بدأت التقارير تتتالى عن ضرورة حماية القرنية عند مرضى الجدرات حيث ظهرت كتلة قاسية على القرنية بعد الاستخدام طويل الأمد للعدسات اللاصقة القاسية لمدة ٣ سنوات وقد بين الفحص النسجي أنها تتوافق مع الجدرات.

- ومن الجدير بالذكر أن الندبات الضخامية و الجدرات التي تظهر على القص بعد عمليات القلب المفتوح تعتبر من العوامل الإنذارية الهامة لاحتمال حدوث التصلب مجدداً على الوصلات الشريانية stent restenosis

إذا كانت الجراحة ضرورية ولا يمكن الاستغناء عنها لا بد للجراح من مراعاة ما يلي:

- إغلاق الجروح الجلدية بأقل شد ممكن.
- لا يجوز أن يمتد الجرح فوق المفاصل.
- تجنب الجراحة على منتصف الصدر.
- التأكد أن محور الجرح يتبع خطوط الإرخاء الجلدية كلما أمكن ذلك.
- استخدام الخياطة الجلدية البسيطة بخيوط وحيدة الخيط غير قابلة للامتصاص مع تجنب الخياطة تحت الجلد بخيوط ممتصة قدر الإمكان.

الخلاصة

رغم أن هذه المشكلة شائعة, والكثير من العلاجات متوافرة إلا أنها لا تزال تشكل تحد علاجي لكل من المريض و الطبيب. غالباً ما تكون هذه الندبات هامة جمالياً و عرضية و تؤثر على صحة المريض النفسية و الاجتماعية. لا تزال الأبحاث جارية للتعرف أكثر على حقيقة هذا المرض و إيجاد الحلول و العلاجات النوعية و الفعالة في المستقبل, ولا تزال أفضل العلاجات المتوافرة حالياً تثقيف المريض و المعالجة المتشاركة و الوقاية.

ونظراً للشيوع النسبي لهذه المشكلة إضافة لعدم وجود معالجة فعالة مثالية حتى الآن, كان لا بد من البحث عن طريقة علاجية فعالة وآمنة ومتاحة لمعظم المرضى. رغم أن استئصال الجدرات كان يشكل لفترة طويلة مضاد استطباب لأن النكس غالبا ما يكون أسوأ من الجدرة البدئية إلا أنه قد يكون ضروريا في بعض الحالات الخاصة كالجدرات كبيرة الحجم أو التي تعيق النمو والحركة, وهكذا كان لا بد من البحث عن وسيلة جراحية مثلى تخفض نسبة النكس للحدود الدنيا إضافة للعلاج المتمم التالي للجراحة.

كان حقن الستيروئيد الموضعي وما زال يتربع في قائمة العلاجات المتممة, إلا أنه يسبب ضموراً هاماً في الجلد وتوسعاً في الشعيريات الدموية إضافة لاضطراب التصبغ الأمر الذي لا يقبله معظم المرضى من الناحية الجمالية رغم فعاليته. من العلاجات الحديثة حقن ٥-فلورويوراسيل ضمن الندبات ورغم أنه أبطأ تأثيراً ويحتاج لجلسات أكثر تواتراً إلا أنه لا يسبب أي تبدل ضموري في الجلد ومن هنا برزت فكرة حقن كلا المادتين الدوائيتين معاً, للحصول على التأثير التآزري وتجنب أو خفض احتمال حدوث التأثيرات الجانبية.

استخدم هذا المزيج في علاج الجدرات والندبات الضخامية إلا أنها المرة الأولى الذي يستخدم في الوقاية من النكس بعد الجراحة, وطبعاً هناك اختلاف بين الحالتين. ففي الجدرات نحن نتحدث عن ندبة مزمنة, أما بعد الجراحة فالتأثير مختلف لأنه يؤثر على ندبة حادة تكون الفعالية الخلوية والكيميائية الحيوية فيها أكبر.

وبما أن الليزر الصباغي النابض قد استخدم أيضاً في علاج الجدرات, وأوصت بعض الأبحاث بتطبيقه وقائيا بعد فك القطب مباشرة للتحسين من شكل وقوام الندبة الجراحية, اقترحنا إضافته للبرنامج العلاجي بعد الجراحة.

وهكذا نكون قد حصلنا على مشاركة ثلاثية بين ٣ طرق مختلفة بطريقة التأثير لنضيف تأثيراً تآزريا ونتخلص من التأثيرات غير المرغوبة للطرق الثلاثة كل على حدة.

جميع هذه العلاجات آمنة و متاحة وغير مكلفة , ورغم أن هذه المشاركة قد أثبتت فعاليتها في علاج الجدرات وفق ثلاثة دراسات حديثة إلا أنها المرة الأولى التي تدرس في الوقاية بعد الجراحة , الأمر الذي سيفتح مجالاً جديداً أمامنا للتداخل الجراحي مجدداً على الجدرات التي تحتاج لاختزال حجمها بالجراحة, أوعند إجراء جراحات أخرى بصورة اضطرارية عند الأشخاص المؤهبين لتشكل الجدرات لاسيما على المناطق الجمالية الهامة.

الدراسة العملية

الدراسة العملية

المرضى و طرق الدراسة
Patients and Methods

تمت هذه الدراسة على مدى ثلاث سنوات, ما بين عامي ٢٠٠٦ و ٢٠٠٩, وهي دراسة سريرية **clinical** استقبالية **prospective** مقارنة مع دراسة شاهد حالة **case-control** , و شملت ٨٩ مريضاً راجعوا مشفى الأمراض الجلدية و الزهرية و مشفى المواساة خلال هذه الفترة لعلاج الجدرات ممن انطبقت عليهم معايير الدراسة. تابع ٧٩ مريضاً كامل فترة المعالجة و المتابعة التي امتدت لمدة ١٨ شهر على الأقل لكل مريض.
تم الحصول على موافقة المريض أو ولي أمره على الجراحة والمعالجة المتممة, مع شرح كامل خطوات المعالجة و خطورة النكس المتوقع في حال عدم المتابعة.

هدف الدراسة
Objective

تهدف دراستنا إلى :

- ❖ استنتاج مواصفات الجدرات المناسبة للاستئصال الجراحي.
- ❖ وضع خطة عمل زمنية و علاجية للوقاية من النكس بعد الجراحة.
- ❖ استنتاج أفضل الطرق الجراحية التي تقلل نسبة النكس.
- ❖ تقييم فعالية المعالجة الثلاثية (حقن تريامسينولون أسيتنوئيد **TAC** و حقن ٥-فلورويوراسيل**5-FU** و المعالجة بالليزر الصباغي النابض **PDL**) في الوقاية من النكس بعد الاستئصال الجراحي للجدرات.

معايير قبول المرضى في الدراسة
Inclusion criteria

تم اختيار الجدرات التي تحقق الصفات والمعايير التالية :

- ❖ الجدرات ذات الحجم المناسب أي التي لا يقل طولها عن ٣ سم (لتكون مناسبة للجراحة) ولا تتجاوز ١٥ سم (لتكون مناسبة للحقن التالي للجراحة).
- ❖ الجدرات التي تجاوز عمرها سنة (وهو الزمن اللازم لنضج الندبة).

- ❖ الجدرات على المناطق الجمالية الهامة.
- ❖ الجدرات التي تسبب إعاقة وظيفية هامة (المفاصل , العين, الأنف , الفم, انكماشات على الأطراف أو المفاصل محددة للحركة و النمو).
- ❖ جدرات شحمة الأذن
- ❖ الجدرات المعنقة.
- ❖ بعد فشل كل المعالجات المحافظة و رغبة المريض بإجراء جراحة بعد معرفة كل ما يترتب على الجراحة من خطورة النكس و لزوم الالتزام و المتابعة
- ❖ كل الأسباب مقبولة
- ❖ كل التوضعات التشريحية مقبولة.

تم إيقاف جميع العلاجات السابقة لمدة لا تقل عن ٣ أشهر قبل الجراحة لضمان توقف تأثير تلك العلاجات, كما تم استثناء الأطفال تحت ١٢ سنة و الحوامل و المرضعات و استثناء الإصابات الكلوية و الكبدية في المجموعات التي يتم علاجها بحقن ٥-فلورويوراسيل.

طرق المعالجة

تم استئصال الجدرات جراحياً لدى جميع المرضى, ثم قمنا بتوزيع المرضى عشوائياً في 3 مجموعات لتلقي المعالجة المتممة:

المجموعة الأولى Group I:	حقن تريامسينولون أسيتنوئيد TAC ضمن الندبة.
المجموعة الثانيةGroup II :	المعالجة المتشاركة الثنائية بحقن ٥- فلورويوراسيل و تريامسينولون أسيتنوئيد TAC+5FU ضمن الندبة.
المجموعة الثالثة Group III :	المعالجة المتشاركة الثلاثية بالليزر الصباغي النابض و حقن ٥-فلورويوراسيل و تريامسينولون أسيتنوئيد PDL+ TAC+ 5FU ضمن الندبة .

طريقة الجراحة:

- تم استئصال الجدرات بشكل تام عند ٧٤ مريضاً بينما تم استئصال الجدرة داخل حدود الآفة عند ٥ مرضى فقط.
- تمت الخياطة المباشرة للجلد لكل الجدرات باستخدام خيوط غير قابلة للامتصاص بقطب متفرقة بسيطة.

- كانت خياطة الجلد على طبقة واحدة كافية عند ٥٤ مريضاً بينما كان لا بد من خياطة الطبقة تحت الجلد بخيوط قابلة للامتصاص في ٢٥ حالة.
- كان الإغلاق المباشر لمكان الاستئصال كافياً في ٦٣ حالة بينما كان لا بد من وضع طعم جلدي في ٤ حالات, واستخدمت الموسعات الجلدية في ٧ حالات.

العلاج المتمم بعد الجراحة:

المجموعة الأولى I

(حقن تريامسينولون أسيتنوئيد TACضمن الندبة)

تم حقن تريامسينولون أسيتنوئيد ضمن الندبة بتركيز ١٠ ملغ/مل وقت الجراحة في حواف الجرح ثم حقنه شهرياً بتركيز ٢٠ ملغ/مل شهرياً لعدد يعتمد على درجة استجابة الندبة و نكسها بعد الجراحة حتى الوصول للهجوع التام للندبة.

المجموعة الثانية II

(المعالجة المتشاركة بحقن ٥- فلوروبوراسيل و تريامسينولون أسيتنوئيد ضمن الندبة)

تم مزج ١ مل من محلول تريامسينولون أسيتنوئيد بتركيز ٤٠ ملغ/مل مع ٤ مل من محلول٥- فلوروبوراسيل بتركيز ٥٠ ملغ/مل فحصلنا على مزيج يحوي ٤٠ ملغ/مل من ٥- فلوروبوراسيل و ٨ ملغ/مل من تريامسينولون أسيتنوئيد. حقن المزيج أثناء الجراحة في حواف الجرح و أعيد الحقن شهرياً اعتباراً من الأسبوع الرابع بعد الجراحة لعدد يعتمد على درجة استجابة الندبة و نكسها حتى الوصول للهجوع التام للندبة.

المجموعة الثالثةIII

(المعالجة المتشاركة الثلاثية) (5FU +TAC+ PDL)

وقد تم علاج هذه المجموع من خلال حقن المزيج السابق في حواف الجرح التالي لاستئصال الجدرة أثناء الجراحة. وأعيد الحقن بعد ٤ أسابيع من الجراحة مع تطبيق ضربات الليزر الصباغي النابض بعد نصف ساعة من الحقن. أعيدت المعالجة بفواصل شهرية لعدد يعتمد على درجة استجابة الندبة و نكسها بعد الجراحة حتى الوصول للهجوع التام للندبة.

طريقة الحقن

تم الحقن باستخدام سيرينغ ١ مل مع إبرة دقيقة قياس ٣٠ ضمن خط الندبة حتى حدوث الشحوب سريرياً. تفاوتت الجرعة الكلية المحقونة حسب حجم الجرح التالي للجراحة و حسب حجم النكس التالي, إلا أنها لم تتجاوز ٢,٥ مل من المزيج في الجلسة الواحدة (أي ٢٠ ملغ من تريامسينولون أسيتنوئيد و ١٠٠ ملغ من ٥- فلورويوراسيل). كان التبريد بالجليد كافياً للحد من درجة الألم المرافق للحقن و لم نستخدم أي مخدر موضعي سابق أو مرافق للحقن.

تم إجراء تعداد عام و صيغة , وظائف الكبد و الكلية قبل الحقن و بعد كل جلسة في المجموعات التي حقن فيها ٥-فلورويوراسيل (المجموعتين II و III) , كما تم عيار سكر الدم وقياس ضغط الدم ومراقبة التأثيرات الجانبية الممكنة كالشعرانية و العد الستيروئيدي والفزر في المجموعات التي حقن فيها الستيروئيد (I و II و III).

تمت متابعة كل المرضى لمدة ١٢ شهر على الأقل بعد آخر جلسة علاجية متممة تالية للجراحة, ووصلت المتابعة حتى ١٨ شهر عند ٢٨ مريض لتقييم درجة النكس بعيد المدى و النتائج السريرية و الاختلاطات المتأخرة.

مجموعة الشاهد

شملت مجموعة الشاهد ٢٧ مريضاً تم الرجوع لسجلاتهم من مشفى الأمراض الجلدية حيث تمت معالجتهم بالاستئصال الجراحي بدون معالجة متممة, أو كان لديهم جدرات و تم إجراء جراحة ما بشكل طارئ بدون علاج متمم بعد الجراحة أو تخلفوا عن العلاج المتمم. و تم تقييم نسبة النكس و مقارنتها مع نسبة النكس في مجموعاتنا.

تقييم النتائج

تم تقييم النتائج اعتماداً على:

- تقييم الطبيب المعالج للنتائج اعتماداً على مقارنة المقاييس والصور قبل المعالجة و بعدها.
- تقييم الطبيب المشرف على العلاج بدون معرفة الطريقة المستخدمة في العلاج المتمم.
- تقييم مراقب خارجي (ممرضة) للنتائج بدون معرفة الطريقة المستخدمة في العلاج المتمم.

تم أخذ القيمة المتوسطة للقيم الثلاثة السابقة واعتمادها في النتائج للتقليل من الخطأ الناتج عن الانحياز, حسب مقياس Van Court الذي أوصى بأخذ متوسط لثلاث مراقبين.

- تقييم المريض في نهاية الجلسات المتممة للنسبة الكلية للتحسن حسب نسبة مئوية.

تم قياس أبعاد الندبة الجديدة المتشكلة بعد الجراحة من حيث :

- **ارتفاع الندبة.**
- **طول الندبة.**
- **عرض الندبة.**
- **الأعراض المرافقة (الحكة – الألم– الإيلام).**
- **قساوة الندبة.**
- **صور قبل العلاج و بعده.**

تم قياس أبعاد الندبة الجديدة المتشكلة بواسطة مقياس ملليمتري من حيث الارتفاع و العرض و الطول.

تم قياس الحمامى المرافقة حسب مقياس من ٥ درجات حسب تقدير الطبيب المعالج:

٠: لا توجد حمامى

١: حمامى خفيفة (زهرية فاتحة جداً)

٢: حمامى معتدلة الشدة (زهرية)

٣: حمامى شديدة (حمراء اللون)

٤: حمامى شديدة جداً (حمراء تميل للبنفسجي).

تم قياس الحكة حسب مقياس من ٥ درجات اعتماداً على تقدير المريض:

٠: لا يوجد حكة

١: حكة خفيفة

٢: حكة معتدلة الشدة

٣: حكة شديدة

٤: حكة شديدة جداً .

تم تقييم الندبة بكل المقاييس السابقة شهرياً, وتمت مقارنة النتائج بين المجموعات المعالجة في الشهر الأول التالي للجراحة (قبل أول جلسة من المعالجات المتممة) و في الشهر السابع (بعد الجلسة السادسة).

تم تصنيف الندبة التالية للجراحة حسب درجة النكس التالي وفق المقياس التالي:

الدرجة I: ندبة جراحية طبيعية لا تصنف كندبة ضخامية أو جدرة.

الدرجة II: النكس الخفيف: الندبة صغيرة و زهرية فاتحة (درجة١) ومحدودة بجرح العملية, مجسوسة , لكن لا يتجاوز ارتفاعها ٢ ملم عن سطح الجلد ولا يتجاوز عرضها ٥ ملم.

الدرجة III: النكس متوسط الشدة: الندبة متوسطة الحجم لا يتجاوز ارتفاعها ٥ ملم, و يتراوح عرضها ما بين ٥-١٠ ملم,, زهرية (درجة ٢).

الدرجة IV: النكس شديد الدرجة: الندبة حمراء اللون (درجة ٣) و حاكة بشدة, سريعة التشكل بعد الجراحة (خلال ٢ شهر), عرضها ما بين ١٠-٢٠ ملم, و ارتفاعها ٥-١٠ ملم.

الدرجة V: النكس الشديد جداً: ندبة حمراء تميل للون البنفسجي (درجة ٤), حاكة بشدة, سريعة النمو و التشكل خلال أول شهر , عريضة (أكثر من ٢٠ ملم) و مرتفعة (أكثر من ١٠ ملم).

التحليل الإحصائي
Statistical analysis

تم إجراء الدراسة الإحصائية بما يتناسب مع العينات صغيرة الحجم (n أقل من ٥٠) , وذلك باستخدام t test لحساب قيمة p value , علما أنه عند مستوى ثقة level of significance ٩٥٪ تعتبر كل قيمة ل P أقل من ٠,٠٥ ذات مغزى إحصائي, ويكون الفرق بين العينتين المدروستين حقيقياً. كما تمت دراسة العلاقة بين النسب المئوية بتطبيق اختبار كاي مربع للفرق بين تناسبين.

النتائج Results و التحليل

خصائص العينة الأساسية
Baseline characteristics

شملت الدراسة ٨٩ مريضاً تحققت لديهم معايير الدراسة و تم قبولهم مبدئياً و معالجتهم بالاستئصال الجراحي. تابع ٧٩ مريضاً منهم كامل فترة المعالجة والجلسات المتممة التالية للاستئصال والمتابعة لمدة سنة بعد آخر جلسة وشكلت هذه المجموعة (٧٩ مريضاً) العينة النهائية المعتمدة الني طبقت عليها الإحصائيات .كانت غالبية العينة من الإناث (٦٣ مريضة, ٧٩,٨٪) , و تراوحت أعمار المرضى ما بين ١٣ سنة و ٤٥ سنة (متوسط العمر ٢٧ سنة), بينما تراوح عمر الجدرات ما بين ٢٤ و ٥٦ شهراً (متوسط عمر الجدرة ٣٩ شهر). الجدول (١).

	القيمة الوسطية median value	الانحراف المعياري DS
الجنس (ذكر,أنثى)	٦٣	١٦
العمر (السنين)	٢٧	٧
مدة الجدرة (الشهور)	٣٩	٧,٤
طول الجدرة (ملم)	٦٤,١	٣,٣
عرض الجدرة (ملم)	٢٢,٧	١١,٧
الارتفاع (ملم)	٨,٦	٢,٦

الجدول (١) الصفات البدئية للجدرات التي شملتها دراستنا قبل العلاج.

تحليل النتيجة:

شكلت الإناث الغالبية العظمى من المرضى المشمولين بالدراسة (٧٩,٨٪) ورغم أن جميع الدراسات التي قارنت و درست نسب تشكل الجدرات فشلت في إيجاد فروق حقيقية تابعة للجنس إلا أن زيادة عدد الإناث في دراستنا يعكس أن الأنثى أكثر طلباً للمعالجة للتخلص من هذه الندبات أكثر من كونه فرقاً حقيقياً في نسبة الوقوع بين الجنسين.

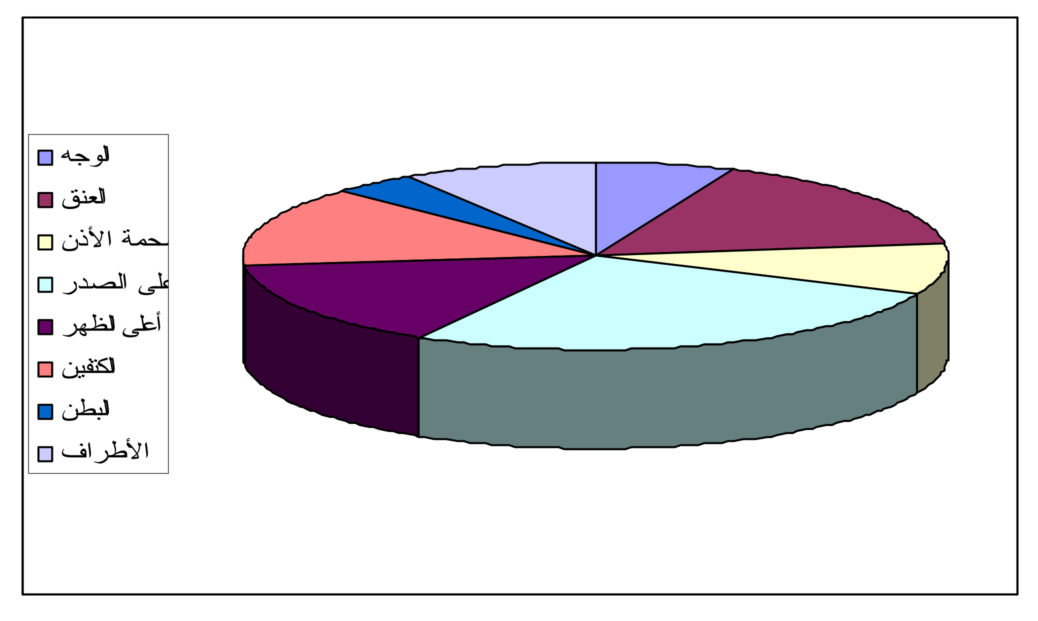
شملت العينة بشكل أساسي الشباب حيث بلغ متوسط العمر ٢٧ سنة وهذا يتوافق مع حقيقة أن الجدرات نادرة في الطفولة والكهولة , و أنها تتركز حول سن البلوغ, إضافة إلى أن اختيار مرضى الدراسة لم يكن اختياراً عشوائياً فقد استثنينا الأطفال دون سن ١٢ سنة و نسبة هامة من الكهول المصابين باضطرابات وظائف الكبد والكلى أو الدم في مجموعتين من مجموعات الدراسة الثلاث.

التوزع التشريحي للجدرات

احتلت جدرات أعلى الجذع (الكتفين والصدر و أعلى الظهر) الصدارة بين المناطق المعالجة بنسبة كلية ٥٥,٧٪ . تلتها جدرات العنق (١٦,٥٪), ثم شحمة الأذن (٨,٩٪) و الأطراف (٨,٩٪), ثم جدرات الوجه (٦,٣٪) و أخيراً جدرات البطن (٣,٧٪). الجدول (٢) , والشكل (١). لدى ٦٧٪ من المرضى عدة جدرات بتوضعات مختلفة إلا أننا قمنا بتصنيف الجدرات التي قمنا بعلاجها فقط.

التوضع التشريحي		عدد الجدرات	النسبة المئوية
الوجه		٥	٦,٣٪
العنق		١٣	١٦,٥٪
شحمة الأذن		٧	٨,٩٪
الجذع	أعلى الصدر	٢١	٢٦,٦٪
	أعلى الظهر	١٢	١٥,٢٪
	الكتفين	١١	١٣,٩٪
	البطن	٣	٣,٧٪
الأطراف		٧	٨,٩٪
المجموع		٧٩	١٠٠٪

الجدول (٢) توزع الجدرات المدروسة حسب التوضع التشريحي



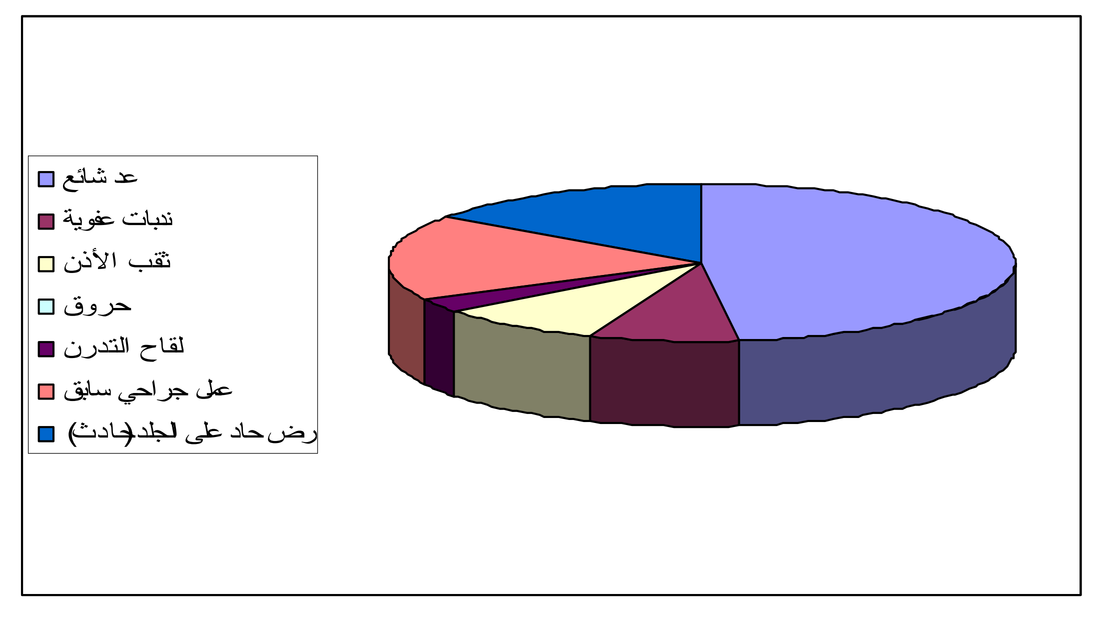
الشكل (١) توزع الجدرات المدروسة حسب التوضع التشريحي

العامل المسبب

كانت جدرات العد الشائع العامل المسبب الأكثر تواتراً ضمن العينة المدروسة بنسبة ٤٨,١٪, تلاها بالتواتر الجروح الجراحية (١٧,٧٪) والجروح الرضية (١٥,٢٪) , وثقب الأذن في ٨,٩٪, ولقاح التدرن في ٢,٥٪ من الحالات, بينما لم يذكر ٧,٦٪ من المرضى المشمولين بالعينة سبب واضح سابق في ٧,٦٪ وصنفوا مع الجدرات العفوية. لم تحتوي الدراسة على جدرات تالية للحروق و إنما شملت جدرات تالية لاستئصال ندبات الحروق المشوِّهة و الشادة و التي اعتبرناها جدرات تالية للجراحة فقط. الجدول(٣) والشكل (٢).

العامل المسبب	عدد الجدرات	النسبة المئوية
عد شائع	٣٨	٤٨,١٪
ندبات عفوية	٦	٧,٦٪
ثقب الأذن	٧	٨,٩٪
حروق	٠	–
لقاح التدرن	٢	٢,٥٪
عمل جراحي سابق	١٤	١٧,٧٪
رض حاد على الجلد (حادث)	١٢	١٥,٢٪
المجموع	٧٩	١٠٠٪

الجدول (٣) توزع الجدرات المدروسة حسب العامل المسبب.



الشكل (٢) توزع الجدرات المدروسة حسب العامل المسبب.

تحليل النتيجة:

احتلت منطقة القص و أعلى الظهر والكتفين المنطقة الأكثر تواتراً في العلاج, و رغم أن هذه المناطق من المناطق المستورة في الجسم والتي قلما يطلب المريض لها علاجاً مقارنة مع الوجه و العنق, إلا أنه وبما أن النسبة العظمى من العينة كانت من الإناث الشابات و نظراً لما تشكله هذه المناطق من أهمية جمالية فقد كان طلب العلاج لأسباب جمالية بحتة كبيراً وهذا يدل على زيادة الوعي الجمالي لكامل مناطق الجسم بعد أن كان يتركز على المناطق المكشوفة فقط.

ومن جهة أخرى تعتبر هذه المناطق عالية الخطورة لتشكل الجدرات و الندبات الضخامية , وهذا يتوافق أيضاً مع أن العد الشائع الذي يتركز بصورة خاصة على هذه المناطق كان العامل المسبب الأول لهذه الجدرات متفوقاً بذلك على الرض الجراحي أو الجدرات العفوية وهذا إن دل على شيء فإنما يدل على ضرورة علاج العد الشائع بصورة جدية و هامة عند المرضى المؤهبين في هذه الفئة العمرية (تصل نسبة شيوعه إلى ٨٥-٩٥٪) و استخدام العلاج الفموي (الإيزوتريتنون) عند المؤهبين بصورة حتمية.

النتائج و تحليل هذه النتائج

أولاً- نسبة النكس التالي للجراحة:

تم تقييم الندبة التالية للجراحة بعد شهر من الجراحة (أي قبل الجلسة الأولى من العلاج المتمم), و في الشهر السابع بعد الجراحة (أي بعد الجلسة السادسة) لتقييم النتائج قريبة الأمد, وبعد سنة من آخر جلسة للعلاج المتمم للجراحة لتقييم النتائج بعيدة المدى. وصنفت درجة النكس من I وحتى V حسب ما ذكرنا سابقاً . تابع جميع المرضى التسعة والسبعون الجلسات الستة من العلاج المتمم التالي للجراحة. وصل ٦٣ مريض (٧٩,٨٪) للتسطح التام في نهاية الجلسات المتممة, و تم التوصل لهذه النتيجة لدى ٤٦ مريضاً منهم بعد ٦ جلسات بينما بلغ وسطي عدد الجلسات اللازمة للوصول للتسطح التام للمرضى الباقين و عددهم ١٧ (٢٠,٨٪) ٨,٦٥ جلسة, أي أن عدد الجلسات اللازمة للتسطح التام بلغ ٦,٨ وسطياً. الجدول (٤).

النتائج قريبة الأمد بعد جلسات المعالجة المتممة:

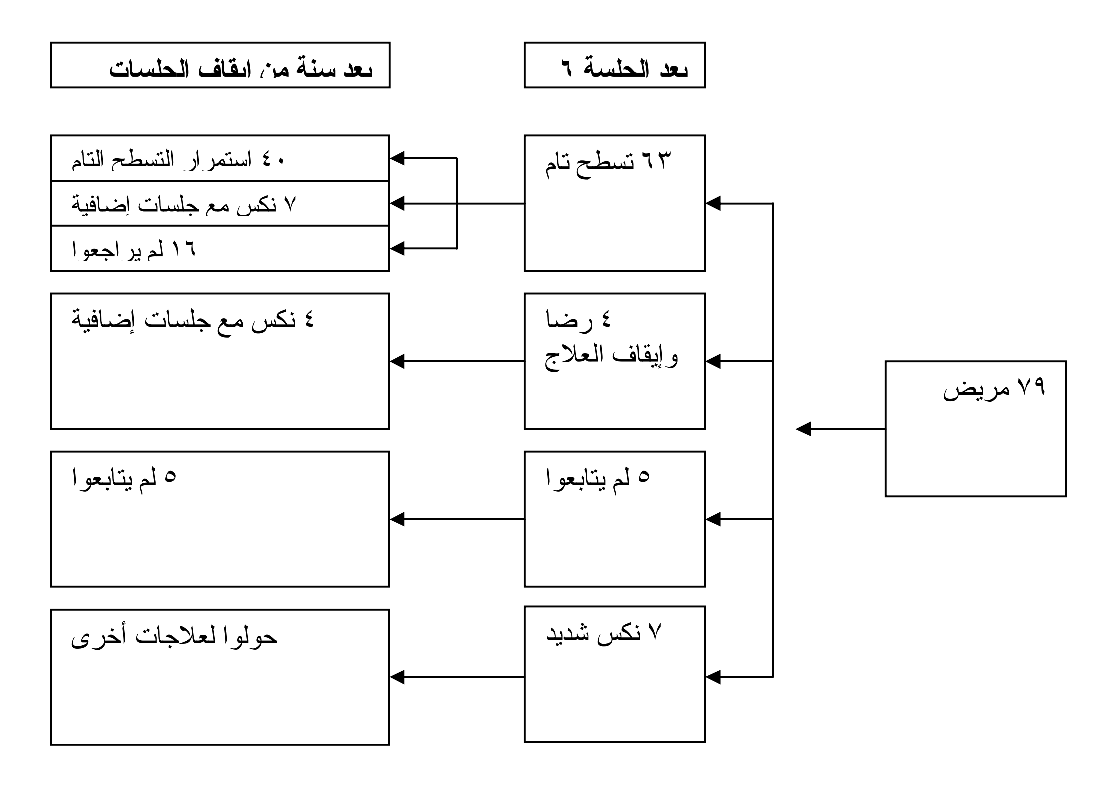
من أصل ٧٩ مريضاً بدؤوا العلاج وتابعوا ٦ جلسات على الأقل من جلسات العلاج المتمم:

- **وصل ٦٣ مريضاً (٧٩,٨٪) للتسطح التام بعد سلسلة من جلسات المتابعة وصلت إلى ٦,٧ جلسة وسطياً.**
- **أوقف ٤ مرضى (٥,١٪) العلاج بسبب الرضا عن النتيجة التي وصلوا إليها رغم عدم وصولهم للتسطح التام للندبة.**
- **فقد ٥ مرضى (٦,٣٪) من المتابعة بعد الجلسة السادسة.**

- لم نتمكن من السيطرة على الندبة في ٧ مرضى (٨,٩٪) من ذوي النكس الشديد و تم تحويل هذه الحالات لطرق أخرى للمعالجة أو إعادة الاستئصال أو متابعة الحقن لكن دون التمكن من السيطرة التامة على الندبات. الجدول (٤) والشكل (٣).

بعد جلسات العلاج المتمم	٪	بعد سنة من آخر جلسة	٪
٦٣ تسطح تام	٧٩,٨٪	٤٠ استمر التسطح التام. ٧ نكس مع جلسات إضافية. ١٦ لم يتابعوا.	٨٥,١٪ ١٤,٩٪ ٢٥,٤٪
٤ أوقفوا العلاج قبل التسطح التام بسبب الرضا عن النتيجة	٥,١٪	نكس في الحالات الأربعة مع جلسات علاجات متممة إضافية.	١٠٠٪
٥ لم يتابعوا بعد الجلسة السادسة	٦,٣٪	–	–
٧ نكس شديد مع تحويل لعلاجات أخرى	٨,٩٪	–	–

الجدول (٤) نتائج المعالجة قريبة المدى (بعد جلسات المتابعة) وبعيدة المدى (بعد سنة) من الجراحة.



الشكل (٣) نتائج المعالجة قريبة المدى (بعد جلسات المتابعة) وبعيدة المدى (بعد سنة) من الجراحة.

المتابعة بعيدة المدى لحالات التسطح التام لمراقبة النكس بعيد المدى

من أصل ٦٣ مريضاً وصلوا للتسطح التام , راجعنا ٤٧ مريضاً (نسبة المتابعة لسنة ٧٤,٦٪):

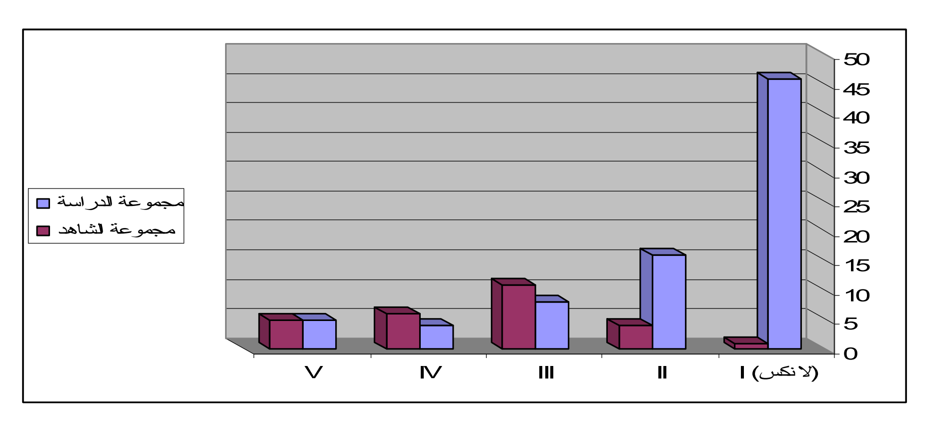
- ٧ مرضى (١٤,٩٪) احتاجوا لجلسات أخرى بسبب ظهور بوادر النكس مجدداً لاسيما على الحافة الخارجية للندبة.
- ٤٠ مريضاً (٨٥,١٪)حافظوا على الهجوع التام للندبة لمدة سنة بعد آخر جلسة حقن بدون أي بوادر للنكس.
- أما المرضى الأربعة الذين أوقفوا المعالجة قبل الوصول للتسطح التام بسبب الرضا عن النتيجة التي وصلوا إليها, جميعهم احتاجوا لجلسات إضافية للسيطرة على النكس الذي ظهر خلال السنة الأولى التالية لإيقاف العلاج. الجدول (٤) والشكل (٣).

تقييم نسبة النكس

وصلت نسبة النكس قريبة الأمد (بعد ٦ أشهر من الجراحة) بعد سلسلة من العلاجات المتممة إلى ٤١,٨٪, وكانت خفيفة الشدة (درجة II و III) في ٣٠,٤٪, بينما اقتصرت حالات النكس الشديدة (درجة IV وV) على ١١,٤٪ فقط.

النكس	I (لا نكس)	II	III	IV	V	المجموع
مجموعة الدراسة	٤٦	١٦	٨	٤	٥	٧٩
النسبة المئوية	٥٨,٢٪	٢٠,٣٪	١٠,١٪	٥,١٪	٦,٣٪	١٠٠٪
مجموعة الشاهد	١	٤	١١	٦	٥	٢٧
النسبة المئوية	٣,٧٪	١٤,٨٪	٤٠,٨٪	٢٢,٢٪	١٨,٥٪	١٠٠٪

الجدول (٥) يبين الفرق في نسب النكس بين مجموعة الدراسة و مجموعة الشاهد.



الشكل (٤) يبين الفرق في نسب النكس بين مجموعة الدراسة و مجموعة الشاهد.

بمقارنة نسبة النكس في مجموعة الشاهد التي شملت ٢٧ مريضاً لديهم تأهب لتشكيل الجدرات وخضعوا للجراحة لأسباب مختلفة دون المتابعة بعلاج متمم كانت نسبة النكس الكلية ٩٦,٣٪, ٥٥,٦٪ خفيفة الشدة و٤٠,٧٪ شديدة. الجدول (٥) و الشكل (٤) .

تحليل النتيجة:

بتحليل النتائج التي قمنا بالحصول عليها كانت نسبة المتابعة عالية جداً (من أصل ٨٩ مريضاً حققوا معايير الدراسة و بدؤوا العلاج, أتم ٧٩ مريضاً كامل فترة العلاج اللازم للمقارنة والتي وصلت حتى ٦ أشهر) و تعتبر هذه النسبة عالية و هامة و يعزى ذلك لشرح طريقة المعالجة منذ البداية ووضع جميع المرضى بصورة نسبة النكس العالية التي قد يسببها تقاعسهم عن متابعة الطبيب بصورة تالية لاستئصال الجدرات إضافة للتصورات الواقعية التي قدمناها للمرضى حول النتائج المتوقعة و الاختيار الصحيح للمرضى حسب مجموعة من المعايير بحيث أن العلاج المقدم كان الأفضل للمجموعات المعالجة. وهذا ما لمسه بشكل خاص المرضى الذين خاضوا سلسلة من المعالجات السابقة الفاشلة أو الناكسة لكونها كانت غير مناسبة للحالة.

بدأ النكس بالظهور بعد شهر واحد من الجراحة عند ٧٤ مريضاً (٩٣,٧٪) وهذه النسبة عالية جداً و تدل على ضرورة العلاج المتمم التالي للجراحة و ضرورة البدء الباكر به. إذاً وصلت نسبة النكس الكلية في دراستنا إلى ٤١,٨٪ مقابل ٩٦,٣٪ في مجموعة الشاهد وهذا يعتبر فرقاً إحصائيا هاماً (p أقل من ٠,٠٥ لجميع درجات النكس) حيث استطعنا بالمعالجة المتممة خفض نسبة النكس و شدة النكس للنصف تقريباً.
وهذا يؤكد مجدداً ضرورة المتابعة و أن الجراحة لوحدها تسيء للنتيجة و تفاقم الجدرة إذا لم نتابع المعالجة لتجنب النكس المحقق.

وصل للتسطح التام للجدرات في نهاية المعالجة ٦٣ مريضاً. كان متوسط عدد الجلسات اللازمة للتسطح التام للجدرات ٦,٧ جلسة حيث تراوح العدد ما بين ٦–١٠ جلسات.
كانت النتائج التي حصلنا عليها ممتازة على المدى البعيد و لم تتجاوز نسبة النكس ١٤,٩٪ (٧ من ٤٧) في حال وصلت الندبة للتسطح التام بينما نكست جميع الندبات الأربعة التي لم تبلغ التسطح التام واحتاجت لجلسات إضافية للسيطرة عليها و حصول التسطح التام. وهكذا نستنتج أنه لابد من متابعة المعالجة حتى الوصول للتسطح التام للجدرة لضمان عدم النكس حيث كانت درجة التحسن عند إيقاف المعالجة الأهم في تحديد نسبة النكس على المدى البعيد , و تكون نسبة النكس أقل من ذلك إذا افترضنا أن النسبة التي لم تراجع هي النسبة التي لم تنكس أصلاً. وهذا يقودنا لاستنتاج مهم وهو أنه لا بد من متابعة المعالجة حتى الوصول للتسطح التام للجدرة لضمان عدم النكس

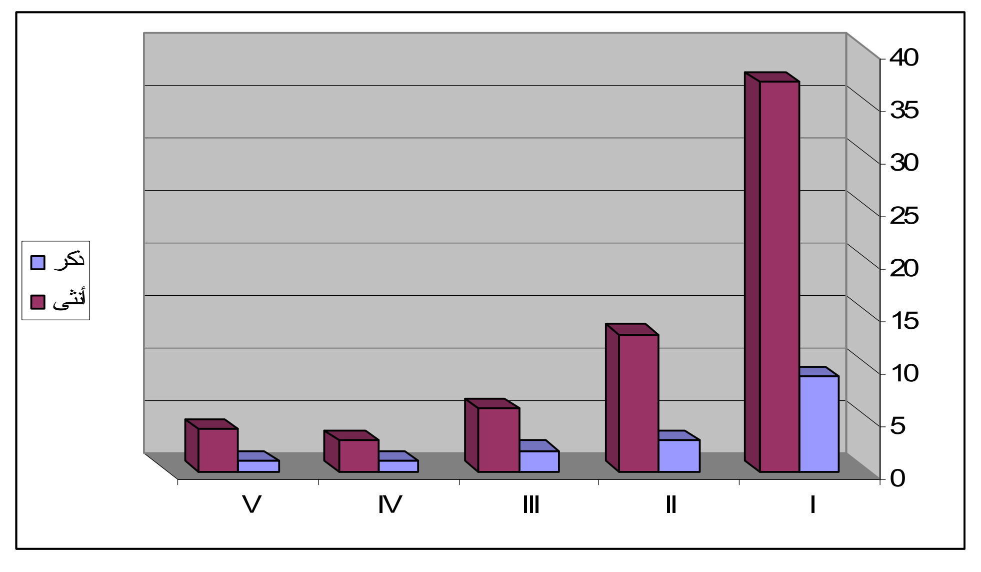
دراسة علاقة النكس التالي للجراحة بمجموعة من العوامل

قد يتعرض المرضى المؤهبين لتشكل الندبات المعيبة للجراحة لأسباب طبية اضطرارية, أو بسبب الحوادث و الرضوض الحادة للجلد, وهنا لا بد من البحث عن أحسن الوسائل التي تؤمن السيطرة على الجرح و التندب لتلافي أو الحد قدر الإمكان من تشكل هذه الندبات الضخامية و الجدرات. كما أن الجراحة قد تكون أحسن الخيارات العلاجية في بعض الحالات و أسوأها في حالات أخرى. لذلك كان لا بد من تحليل النتائج التي حصلنا عليها من خلال ٧٩ عمل جراحي مختلف على الندبات لتحري العوامل التي يمكن أن تؤثر على نسبة النكس التالي للجراحة واستنتاج الصيغة الأفضل لتطبيق الجراحة,و الطرق المثلى لتقليل النكس و تحسين الندبة التالية في الجروح الطارئة.

١- علاقة جنس المريض بالنكس التالي للجراحة

جنس المريض	I	II	III	IV	V	المجموع
ذكر	٩ (٥٦,٢٪)	٣ (١٨,٧٪)	٢ (١٢,٥٪)	١ (٦,٣٪)	١ (٦,٣٪)	١٦ (١٠٠٪)
أنثى	٣٧ (٥٨,٧٪)	١٣ (٢٠,٦٪)	٦ (٩,٥٪)	٣ (٤,٨٪)	٤ (٦,٤٪)	٦٣ (١٠٠٪)
المجموع	٤٦	١٦	٨	٤	٥	٧٩

الجدول (٦) يبين علاقة جنس المريض بالنكس التالي للجراحة



الشكل (٥) يبين علاقة جنس المريض بالنكس التالي للجراحة

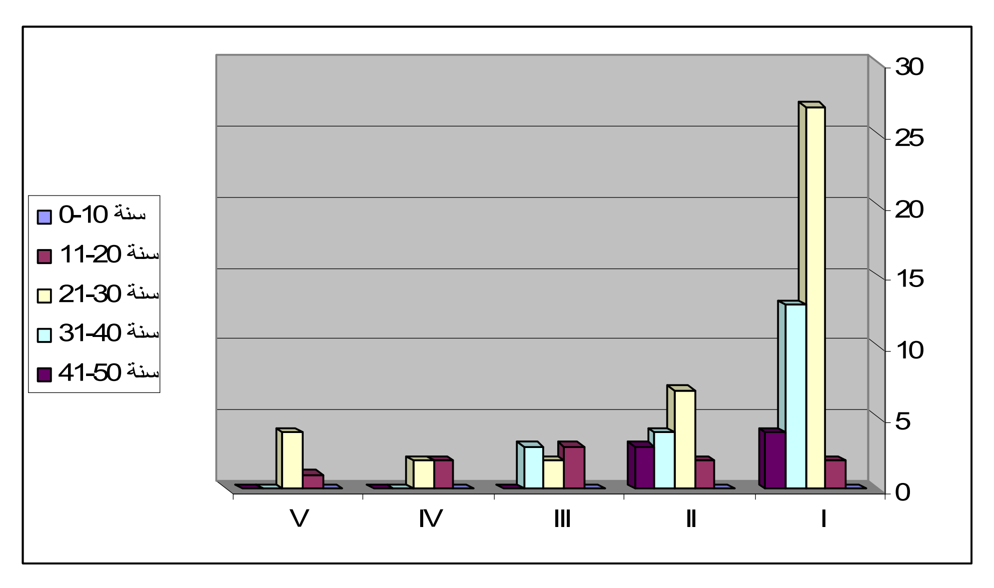
تحليل النتيجة:

رغم أن الإناث كن النسبة الأكبر التي شملتها دراستنا إلا أنه لا يبدو أن لجنس المريض أي دور في نسبة النكس التالية للجراحة بجميع درجاتها حيث كانت حالات النكس متقاربة لجميع الدرجات بين الذكور و الإناث (P أكبر من ٠,٠٥ لجميع درجات النكس). الجدول (٦) والشكل (٥).

٢- علاقة عمر المريض بالنكس التالي للجراحة

عمر المريض	I	II	III	IV	V	المجموع
٠–١٠ سنة	–	–	–	–	–	–
١١–٢٠ سنة	٢	٢	٣	٢	١	١٠
٢١–٣٠ سنة	٢٧	٧	٢	٢	٤	٤٢
٣١–٤٠ سنة	١٣	٤	٣	–	–	٢٠
٤١–٥٠ سنة	٤	٣	–	–	–	٧
المجموع	٤٦	١٦	٨	٤	٥	٧٩

الجدول (٧) يبين علاقة عمر المريض بالنكس التالي للجراحة.



الشكل (٦) يبين علاقة عمر المريض بالنكس التالي للجراحة.

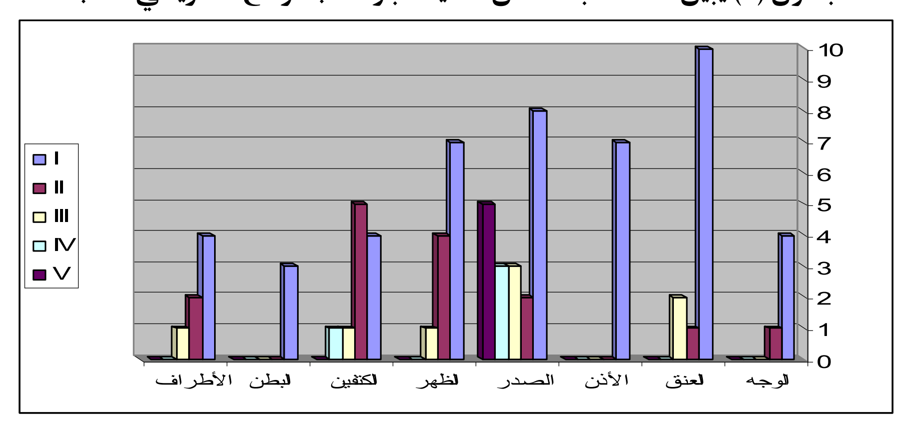
تحليل النتائج

كان العمر عاملاً هاماً فقد تركزت كل حالات النكس الشديد (٩ حالات متوزعة بين الدرجة IV و V) على الفئة العمرية الشابة (من ١٠–٣٠ سنة) بينما انحصرت كل حالات النكس التي شوهدت في الأعمار الأكبر من ٣٠ سنة بالدرجة خفيفة الشدة (II و III) . الجدول (٧) والشكل (٦). وهذا يتوافق مع أن فعالية مصورات الليف تبلغ الذروة في هذا العمر وهذا ما يدل عليه زيادة تشكل الجدرات في سن الشباب و تراجعها في طرفي العمر, و هنا نستنتج أن نسبة النكس منخفضة في الأعمار الصغيرة و الكهلة حيث يمكن اعتبار الجراحة خياراً علاجياً مناسباً مع العلاج المتمم, بينما يفضل تجنبها في سن الشباب حيث تكون نسبة النكس عالية و غير خاضعة للسيطرة أحياناً و تفضل هنا العلاجات غير الجراحية.

٣- المكان التشريحي للجدرة, وتأثيره على النكس التالي للجراحة

التوضع	I	II	III	IV	V	المجموع
الوجه	٤	١	–	–	–	٥
العنق	١٠	١	٢	–	–	١٣
الأذن	٧	–	–	–	–	٧
الصدر	٨	٢	٣	٣	٥	٢١
الظهر	٧	٤	١	–	–	١٢
الكتفين	٤	٥	١	١	–	١١
البطن	٣	–	–	–	–	٣
الأطراف	٤	٢	١	–	–	٧
المجموع	٤٦	١٦	٨	٤	٥	٧٩

الجدول (٨) يبين علاقة نسبة النكس التالية للجراحة بالتوضع التشريحي للندبة.



الشكل (٧) يبين علاقة نسبة النكس التالية للجراحة بالتوضع التشريحي للندبة.

تحليل النتيجة:

كان القص أشد المناطق نكساً بعد الجراحة رغم العلاجات المتممة المناسبة المستخدمة حيث أن ١٠٠٪ من حالات النكس من الدرجة V و ٧٥٪ من حالات النكس من الدرجة IV حصلت في جدرات تم استئصالها على القص, وفي حين كانت الجدرات على القص سيئة و غير قابلة للسيطرة في ٨ من ٢١ حالة (٣٨٪) حيث عادت لحجمها البدئي أو أكبر بعد الاستئصال, نكست بشكل جزئي في ٨ من ٢١ حالة (٣٨٪) و سيطرنا عليها في ٥ من ٢١ حالة فقط (٢٤٪), وهذا يتضح في الحالات (١, ٢, ٣, ١٣). يدل ذلك إلى أن الاستئصال الجراحي ليس من الخيارات العلاجية الجيدة في هذه المنطقة و أن العلاج المحافظ البعيد عن الجراحة في هذا التوضع التشريحي هو الخيار الحكيم. يعود ذلك لقوى الشد و التوتر العالية في هذه المنطقة والتي يخضع لها الجرح إضافة للتأهب العالي لتشكيل الجدرات و الندبات الضخامية في هذه المنطقة.

سجلت شحمة الأذن أفضل نسبة تحسن حيث تمت السيطرة على جميع الحالات (٧ حالات , ١٠٠٪) دون نكس بعد ٦ أشهر من المعالجة, كما يبدو في الحالات (٥, ٦, ٧, ٨, ٩). وهذا يتوافق مع الدراسات التي أجريت في هذا المجال و التي بينت أن العلاج الجراحي هو الأفضل في هذا التوضع على أن يكون متبوعاً بعلاج متمم كالأشعة أو الضغط أو الحقن. يبدو أن مصورات الليف في هذه المنطقة مختلفة تماماً عن مصورات الليف في مناطق الجسم الأخرى و أن الأشخاص المؤهبين لتشكيل جدرات هنا لا يميلون بالضرورة لتشكيل جدرات في باقي مناطق الجسم الأخرى.

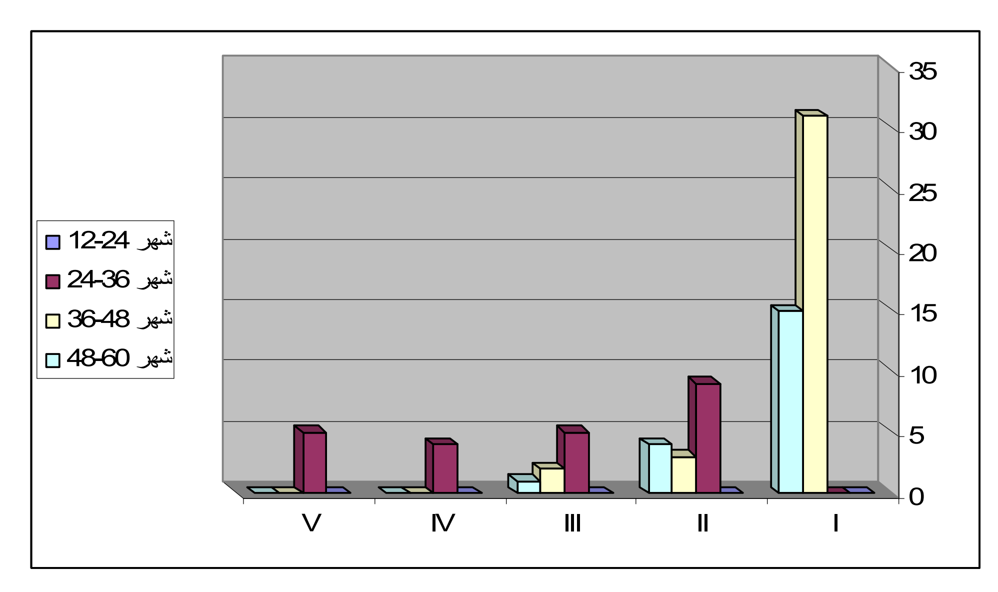
وكذلك كانت نتائج الاستئصال الجراحي لندبات البطن حيث تمت السيطرة تماماً على الحالات الثلاث التي شملتها الدراسة. ويعود ذلك لانخفاض قوى الشد والتوتر الذي تخضع لها هذه المنطقة من الجسم. الجدول (٨) والشكل (٧).

٤-العلاقة بين عمر الندبة ونسبة النكس التالي للجراحة:

بينت دراستنا أيضاً أن أفضل النتائج كانت عند الانتظار حتى تمام نضج الندبة و استقرارها. أسفر التداخل المتأخر على الجدرات (٣٦-٦٠ شهر) إلى نتائج جيدة مع قدرة أكبر للسيطرة على نسبة النكس التالية للجراحة وهذا يدل على أهمية الانتظار حتى تمام استقرار الندبة قبل أي تداخل جراحي آخر . يؤدي التداخل الباكر على الجدرات إلى ندبات جراحية غير قابلة للسيطرة وينجم ذلك عن زيادة فعالية مصورات الليف و ردة الفعل الشديدة التي تبديها استجابة للرض الجراحي على خلايا بالأساس مفرطة الفعالية, لذلك يفضل دائماً الانتظار حتى تمام استقرار الجدرة الذي يحدث بعد سنة إلى سنتين من تشكل الندبة. ورغم أن دراستنا لم تتطرق لأي حالة من التداخل الباكر إلا أن نتائج التداخل الجراحي المتأخر (أكثر من ٣ سنوات) كانت أفضل من التداخل على الجدرات ذات العمر الأقل (٢-٣ سنوات). الجدول (٩) والشكل (٨).

عمر الآفة	I	II	III	IV	V	المجموع
١٢-٢٤ شهر	-	-	-	-	-	-
٢٤-٣٦ شهر	-	٩	٥	٤	٥	٢٣
٣٦-٤٨ شهر	٣١	٣	٢	-	-	٣٦
٤٨-٦٠ شهر	١٥	٤	١	-	-	٢٠
المجموع	٤٦	١٦	٨	٤	٥	٧٩

الجدول (٩) يبين علاقة عمر الندبة بالنكس التالي للجراحة.



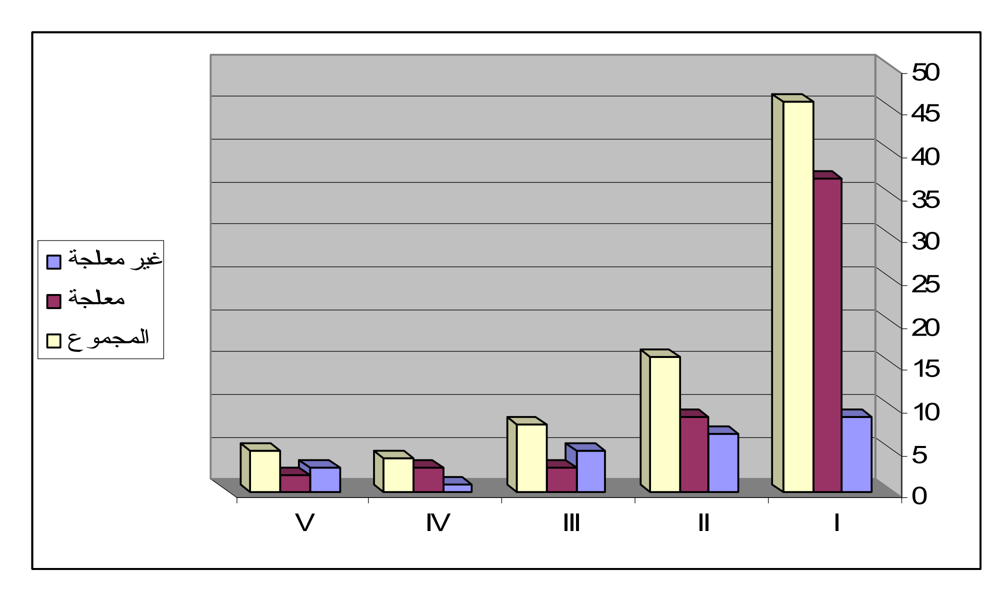
الشكل (٨) يبين علاقة عمر الندبة بالنكس التالي للجراحة.

٥- العلاقة بين المعالجات السابقة ونسبة النكس التالية للجراحة:

بدراسة النتائج التي توصلنا إليها كما يبينها الجدول (١٠) والشكل (٩), لا يبدو أن وجود معالجات سابقة ذو تأثير على نتيجة المعالجة بالجراحة والعلاج المتمم التالي لها , إلا أنه يعتبر من العوامل الإنذارية و التنبوئية بمدى نجاح معالجتنا فالندبات المعندة على المعالجات المحافظة تميل لأن تكون معندة على المعالجات المتممة التالية للجراحة لذلك لا يفضل هنا التداخل الجراحي لأننا لن نتمكن من السيطرة على النكس.إذاً وجود علاجات سابقة فاشلة يعني ندبة معندة و شديدة النكس و النمو و تعتبر مؤشراً لاحتمال النكس لكنها ليست سبباً له.

العلاج السابق	I	II	III	IV	V	المجموع
غير معالجة	٩	٧	٥	١	٣	٢٥
معالجة	٣٧	٩	٣	٣	٢	٥٤
المجموع	٤٦	١٦	٨	٤	٥	٧٩

الجدول (١٠) يبين علاقة العلاج السابق بالنكس التالي للجراحة.



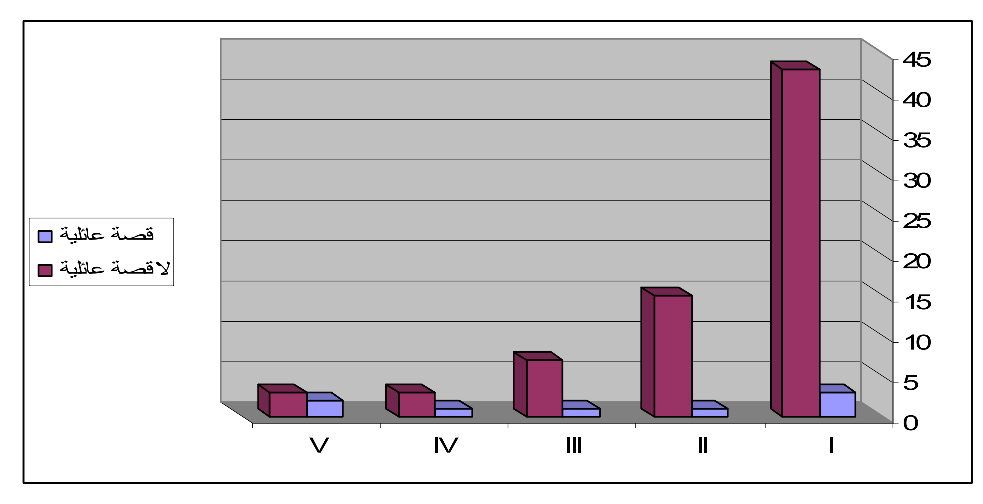
الشكل (٩) يبين علاقة العلاج السابق بالنكس التالي للجراحة.

٦- العلاقة بين وجود قصة عائلية لتشكل ندبات ضخامية وجدرات وبين نسبة النكس

إن وجود قصة عائلية يعتبر من المؤشرات و العلامات الإنذارية السلبية لاحتمال النكس بعد الجراحة حيث تركزت حالات النكس الشديد في الحالات العائلية بينما كانت معظم حالات النكس الخفيف في الحالات غير العائلية و أمكن السيطرة على ٩٣,٥٪ من حالات الجدرات دون نكس في الحالات غير العائلية مقابل ٦,٥٪ في الحالات العائلية . الجدول (١١) والشكل (١٠).

القصة العائلية	I	II	III	IV	V	المجموع
قصة عائلية	٣	١	١	١	٢	٨
لا قصة عائلية	٤٣	١٥	٧	٣	٣	٧١
المجموع	٤٦	١٦	٨	٤	٥	٧٩

الجدول (١١) يبين علاقة وجود قصة عائلية للإصابة بالجدرات بالنكس التالي للجراحة.



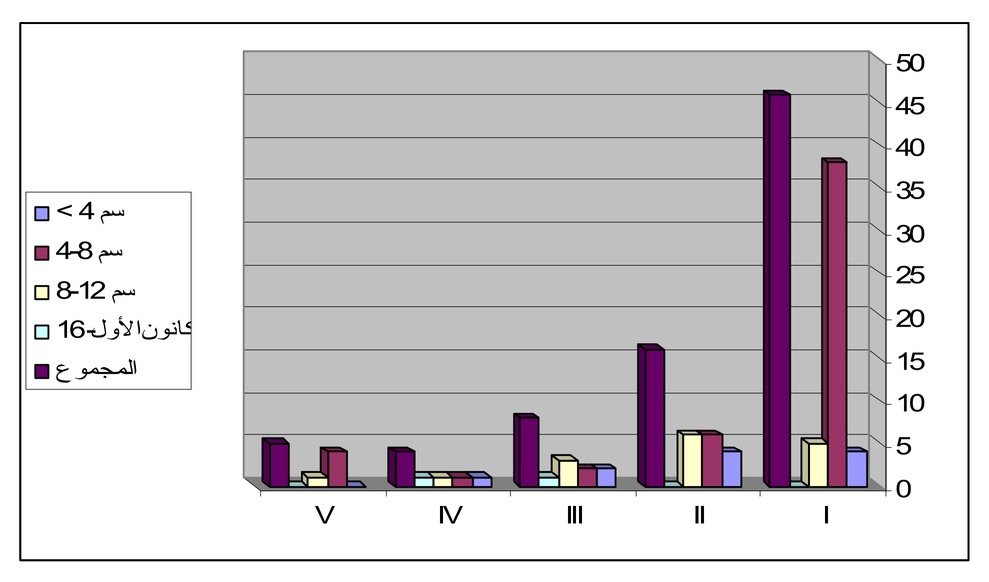
الشكل (١٠) يبين علاقة وجود قصة عائلية للإصابة بالجدرات بالنكس التالي للجراحة.

٧- العلاقة بين طول الندبة التالية للاستئصال وبين النكس التالي

قسمنا العينة إلى ٤ مجموعات حسب طول الندبة التالية للاستئصال الجراحي, كما يبينه الجدول (١٢) وبدراسة النتائج لم نلاحظ وجود علاقة بين حجم الندبة التالية الاستئصال و بين النتائج النهائية للعلاج و نسبة النكس (p أكبر من ٠,٠٥ لجميع المجموعات). بل على العكس كلما كانت الجدرة المستأصلة أكبر كلما كان قبول و الرضا أكبر لأن الندبة التالية مهما كانت ستكون أكبر و أفضل من السابق وهذا ينطبق بصورة خاصة على ندبات شحمة الأذن و الندبات الكبيرة المعنقة. الحالة (١٠).

حجم الآفة	I	II	III	IV	V	المجموع
< ٤ سم	٤	٤	٢	١	–	١١
٤–٨ سم	٣٨	٦	٢	١	٤	٥١
٨–١٢ سم	٥	٦	٣	١	١	١٥
١٢–١٦	–	–	١	١	–	٢
المجموع	٤٦	١٦	٨	٤	٥	٧٩

الجدول (١٢) يبين علاقة حجم الجدرات بالنكس التالي للجراحة.



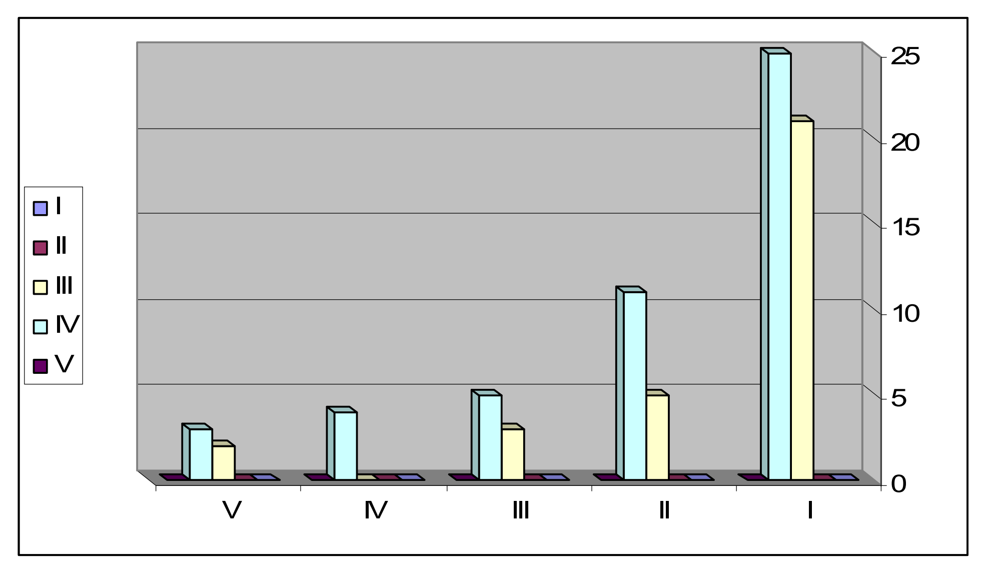
الشكل (١١) يبين علاقة حجم الجدرات بالنكس التالي للجراحة.

٨- العلاقة بين نمط الجلد و النكس التالي

انحصرت أنماط الجلد المدروسة في دراستنا بالنمطين III و IV و كان النكس أكبر في النمط IV بشكل واضح (P أصغر من ٠,٠٥) وهذا يدل على دور نمط الجلد في تحديد نسبة الاستجابة للمعالجة و النكس بعد الجراحة. ركزت الكثير من الدراسات على دور نمط الجلد في التأهب لتشكل الجدرات و الندبات الضخامية و يبدو أن مصورات الليف في الجلد ذي اللون تكون أكثر فعالية أو أن الهرمون الخاص باللون يكون مسؤولاً عن فرط النمو و التكاثر في مصورات الليف. لو احتوت لعينة على أنماط جلد فاتحة جداً I و II أو داكنة جداً مثل V لكان التباين شديد الوضوح. الجدول (١٣) والشكل (١٢).

نمط الجلد	I	II	III	IV	V	المجموع
I	-	-	-	-	-	-
II	-	-	-	-	-	-
III	21	5	3	-	2	31
IV	25	11	5	4	3	48
V	-	-	-	-	-	-
المجموع	٤٦	١٦	٨	٤	٥	٧٩

الجدول (١٣) يبين علاقة نمط الجلد و لونه بالنكس التالي للجراحة.

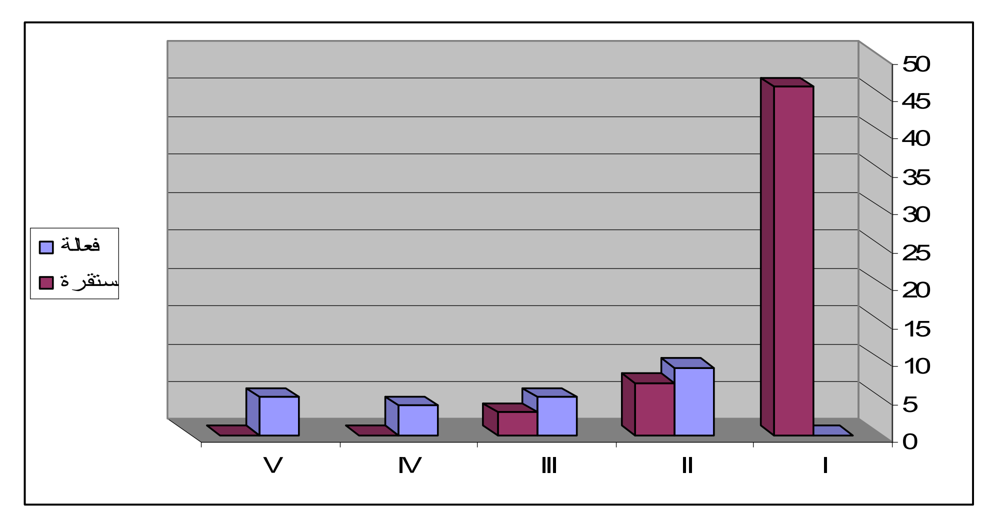


الشكل (١٢) يبين علاقة نمط الجلد و لونه بالنكس التالي للجراحة.

٩-العلاقة بين فعالية الندبة وقت الجراحة ونسبة النكس التالي

فعالية الندبة	I	II	III	IV	V	المجموع
فعالة	–	٩	٥	٤	٥	٢٣
مستقرة	٤٦	٧	٣	–	–	٥٦
المجموع	٤٦	١٦	٨	٤	٥	٧٩

الجدول (١٤) يبين علاقة فعالية الجدرات قبل الجراحة بالنكس التالي للجراحة.



الشكل (١٣) يبين علاقة فعالية الجدرات قبل الجراحة بالنكس التالي للجراحة.

تحليل النتيجة

عند دراسة النتائج وعلاقتها مع استقرار الجدرة و فعاليتها تبين أن فعالية الجدرة هي أكبر محدد للنتيجة النهائية حيث وصلت نسبة النكس الشديد إلى ١٠٠٪ من الحالات في الجدرات الفعالة و لم نتمكن من السيطرة التامة عليها بعد الجراحة بينما تمت السيطرة على ٤٦ من أصل ٥٦ ندبة مستقرة بصورة تامة (٨٢,٢٪) بعد ٦ أشهر من الجراحة و لم ينكس أي منها بصورة هامة وهذا يدل أن لا جراحة للجدرات الفعالة إلا إذا سببت إعاقة وظيفية هامة و هنا نتوقع النكس الشديد و لنا أن نكافحه بشتى الوسائل.
ومن جهة أخرى لا نفضل إجراء الاستئصال الجراحي للندبات الصغيرة المستقرة لأننا ننقلها من حالة الاستقرار و القبول إلى حالة فعالة و يفضل مقاربتها بالطرق غير الجراحية. الجدول (١٤) والشكل (١٣).

١٠- التقنية الجراحية وعلاقتها بالنتائج التالية للجراحة

لدى دراسة تأثير التقنية الجراحية المستخدمة تبين أن الاستئصال داخل حدود الآفة لم يخفف النكس أبداً بل زاد شدته لأننا نجري الرض الجراحي على مصورات ليف فعالة بالأساس تماماً كما حدث عند التداخل على الجدرات الفعالة, الحالة (١, ٢, ٣), وهذا لا يتوافق مع بعض الدراسات التي اقترحت أن الاستئصال تحت التام يخفف نسبة النكس. الجدول (١٥) والشكل (١٤).

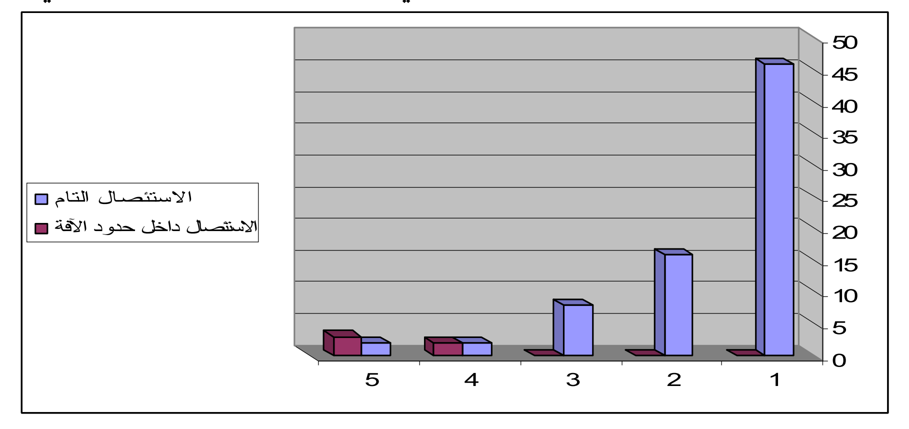
ترافقت الخياطة تحت الجلد مع معدل نكس أعلى و أشد مقارنة مع الخياطة الجلدية المباشرة باستخدام خيوط غير ممتصة, و يعزى السبب في ذلك إلى أن الخيوط الممتصة المستخدمة في الخياطة تحت الجلد تثير ارتكاس جسم أجنبي يلعب دوراً هاماً في التندب إلى أن يتم امتصاص الخيط. و من المعلوم أن الجسم الأجنبي من العوامل الهامة لتشكل الجدرات عند المؤهبين لذلك يجب أن نحدد استخدام الخياطة تحت الجلد بحالة الندبات الكبيرة التي يترافق استئصالها و خياطتها المباشرة مع شد كبير على حواف الجلد و بالتالي يكون تخفيف الشد على حواف الجرح أهم من الارتكاس الذي ستسببه هذه الخيوط. الجدول (١٥) و الشكل (١٥).

كانت الطعوم الجلدية ناجحة على الأذن وهذا يتوافق مع معدلات النكس المنخفضة التي سجلناها نحن و غيرنا في شحمة الأذن, الحالات (٥, ٧, ٩), بينما كانت فاشلة على الصدر و يجب تجنبها بسبب النكس على حواف الطعم و الذي قد يكون أحياناً أكبر و أشد من الندبة البدئية, الحالة (١٤). ومهما كان مكان المنطقة المستقبلة يجب أخذ الطعم الجلدي من المناطق المخفية و التي تحمل معدل منخفض لتشكيل الجدرات مثل الوجه الداخلي للفخذين حتى و إن كان التباين اللوني و النتيجة الجمالية أقل جودة لأن احتمال تشكل جدرة في المنطقة المعطية قد تفاقم المشكلة و تجعلنا نتعامل مع ندبتين بدلاً من ندبة واحدة.,

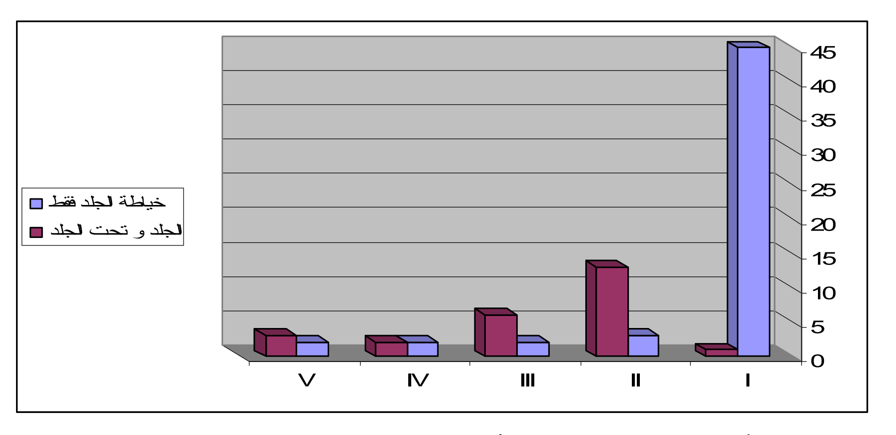
الحالة (٩),الجدول (١٥) والشكل (١٦). وبسبب نسبة النكس العالية التالية للطعوم الجلدية يعتبر استخدام الموسعات الجلدية خياراً أفضل على الجذع وقد أبدت دراستنا أنه لم يترافق مع نسبة نكس عالية و يعتبر خياراً فعالاً عند تقبل المريض له, الحالة (١٠). تكمن المشكلة في الموسعات الجلدية في مكان الشق البدئي اللازم لزرع الموسع الجلدي و الذي قد يسبب جدرة إضافية كما أن النسيج تحت الجلد قد يتليف بسبب زيادة فعالية مصورات الليف بشكل معمم في الجلد مما يزيد من الاختلاطات و صعوبة استخراج الموسع و ضعف النتيجة الجمالية إضافة لعدم تقبل معظم المرضى لفكرة انتفاخ إضافي للجدرة حتى و إن كان مؤقتاً.

التقنية الجراحية	I	II	III	IV	V	المجموع
خياطة الجلد فقط	٤٥	٣	٢	٢	٢	٥٤
الجلد و تحت الجلد	١	١٣	٦	٢	٣	٢٥
المجموع	٤٦	١٦	٨	٤	٥	٧٩
موسعات جلدية	–	٣	٣	١	–	٧
طعوم جلدية						
المنطقة المعطية	٣	–	–	١	–	٤
المنطقة المستقبلة	–	–	٣	١	–	٤
الاستئصال التام	٤٦	١٦	٨	٢	٢	٧٤
الاستئصال داخل حدود الآفة	–	–	–	٢	٣	٥
المجموع	٤٦	١٦	٨	٤	٥	٧٩

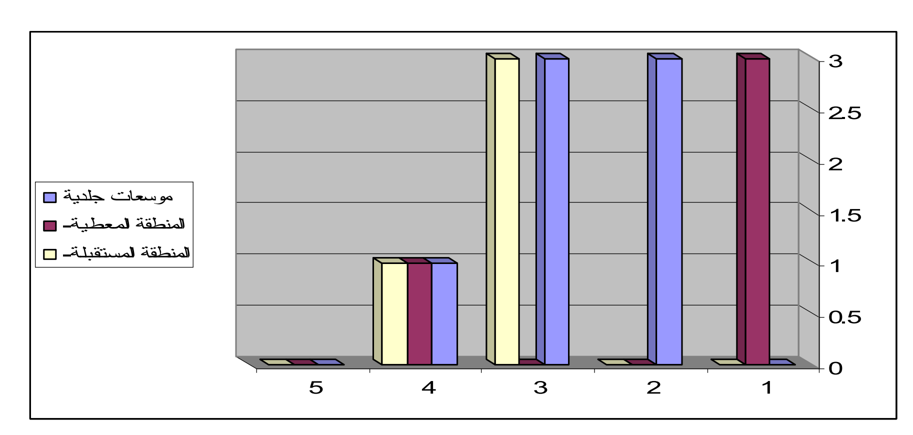
الجدول (١٥) يبين علاقة التقنية الجراحية المستخدمة في استئصال الجدرات بالنكس التالي للجراحة.



الشكل (١٤) الفرق بين الاستئصال المباشر وداخل حدود الآفة في نسبة النكس التالية للاستئصال.



الشكل (١٥) تأثير الخياطة على الجلد أو تحت الجلد في نسبة النكس التالي للاستئصال.

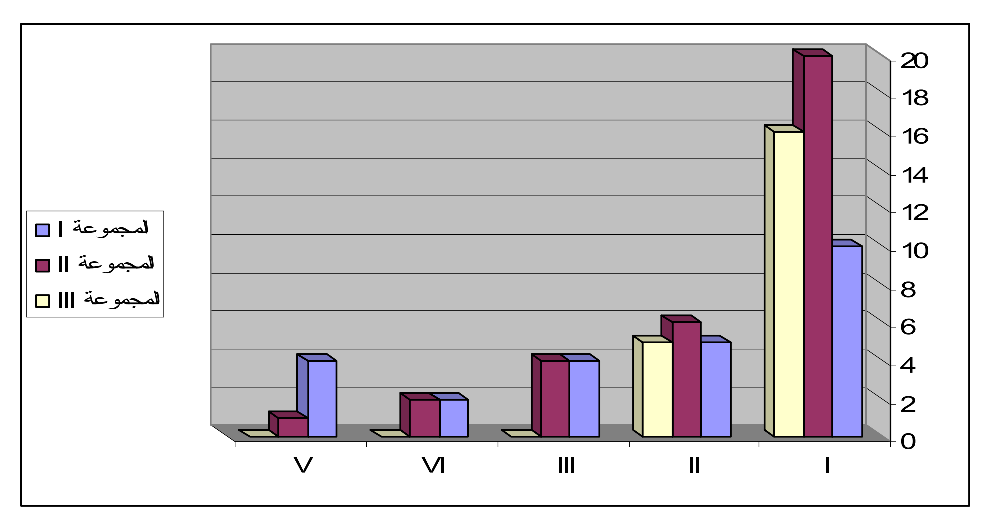


الشكل (١٦) تأثير استخدام الموسعات الجلدية والطعوم الجلدية في نسبة النكس التالي للاستئصال.

١١- تقييم فعالية المعالجة المتممة التالية للجراحة و المقارنة بين مجموعات المعالجة

		المجموعة I	المجموعة II	المجموعة III	المجموع
		TAC	TAC+5-FU	PDL+TAC+5-FU	
النكس	I	١٠	٢٠	١٦	٤٦
	II	٥	٦	٥	١٦
	III	٤	٤	–	٨
	VI	٢	٢	–	٤
	V	٤	١	–	٥
المجموع		٢٥	٣٣	٢١	٧٩

الجدول (١٦) فعالية العلاج المتمم في الوقاية من النكس التالي للاستئصال.



الشكل (١٧) فعالية العلاج المتمم في الوقاية من النكس التالي للاستئصال.

تحليل النتائج

كانت نتائج المجموعة الثلاثية (المجموعة III) هي الأفضل حيث تمكنا من السيطرة على ١٦ من أصل ٢١ ندبة تم علاجها بهذه الطريقة من دون نكس (٧٦,٢٪) , بينما حدث نكس خفيف من الدرجة II في ٥ ندبات منها (٢٣,٨٪), في حين لم تسجل أية حالة نكس أشد ضمن هذه المجموعة. بينما كانت نتائج المعالجة بحقن TAC لوحده (المجموعة I) أوحقن TAC مع 5-FU (المجموعة II) متماثلة بالفعالية ضمن كل درجات النكس (P أكبر من ٠,٠٥ لجميع درجات النكس بين المجموعتين). وهذا يقودنا لاستنتاج أن المعالجة الثلاثية هي الأفضل في السيطرة على الندبات التالية للجراحة, وفي حين لم تحقق إضافة ٥- فلورويوراسيل الكثير من الفعالية في العلاج إلا أنها نجحت في خفض التأثيرات الجانبية الناجمة عن حقن الستيروئيد كما سنرى بعد قليل. الجدول (١٦) والشكل (١٧).

في بداية المعالجة تم تطبيق الليزر الصباغي النابض كعلاج متمم وحيد على الندبة التالية للاستئصال بعد ٤ أسابيع من الجراحة وكررت الجلسة شهرياً. استخدمنا طاقة ٥ جول/سم٢ باستخدام قبضة ٥ ملم و طول موجة ٤٥٠ ميكروثانية و مرور وحيد و تراكب لا يتجاوز ١٠٪ مع التبريد المرافق. طبقت هذه الطريقة على ٤مرضى إلا أن النتائج كانت مخيبة بشدة وحدث نكس سريع على خط الجرح. خضع المرضى الأربعة للمعالجة الثلاثية وكانت النتائج ممتازة إلا أنهم لم يدخلوا ضمن الدراسة بسبب عدم تحقيقهم معايير الدراسة من تطبيق العلاج المتمم بعد الجراحة مباشرة.

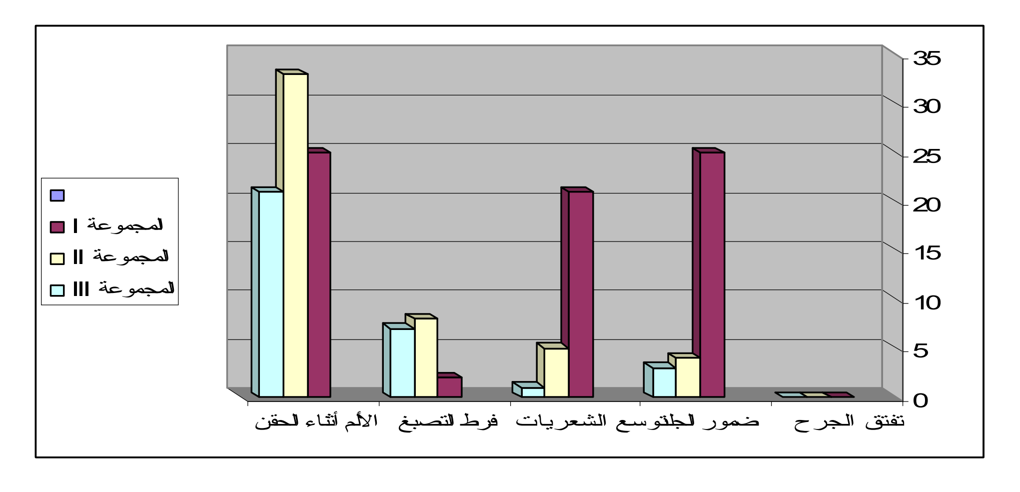
وبطريقة مماثلة تم حقن ٥- فلورويوراسيل ضمن الندبة بتركيز ٢٥ ملغ/مل وقت الجراحة في حواف الجرح, ثم حقنه مرة شهرياً اعتباراً من الأسبوع الرابع بعد الجراحة بتركيز ٥٠ ملغ/مل . طبقت هذه الطريقة على ٦ مرضى وكانت النتائج غير مرضية وحول المرضى للمعالجة الثنائية التي حققت سيطرة أفضل على الجدرة الناكسة. وبشكل مماثل لم يتم إدراج هؤلاء المرضى ضمن دراستنا لعدم انطباق معايير الدراسة عليهم.

قد يكون حجم العينة غير كافي للحكم بعدم فعالية هذه العلاجات كعلاج متمم تالي للجراحة إلا أن عدم القدرة على السيطرة على لندبات الناكسة إلى جانب حدوث استجابة ممتازة عند نفس المرضى عند تحويلهم لمعالجات متشاركة قادنا لاستنتاج عدم فعالية حقن 5-FU لوحده أو استخدام الليزر الصباغي النابض لوحده للوقاية من النكس التالي لاستئصال الجدرات رغم صغر حجم العينة التي أجريت عليها هذه العلاجات, وفضلنا الاكتفاء بهذا العدد للحفاظ على أخلاقيات البحث العلمي وتجنب إلحاق الضرر بالمرضى.

١٢- دراسة التأثيرات الجانبية لمجموعات العلاج المتمم

لتأثيرات الجانبية	المجموعة I	المجموعة II	المجموعة III	المجموع
تفتق الجرح	-	-	-	-
ضمور الجلد	٢٥	٤	٣	٣٢
توسع الشعريات	٢١	٥	١	٢٧
فرط التصبغ	٢	٨	٧	٤
لألم أثناء الحقن	٢٥	٣٣	٢١	٧٩
المجموع	٢٥	٣٣	٢١	٧٩

الجدول (١٧) التأثيرات الجانبية التالية للعلاج المتمم



الشكل (١٨) التأثيرات الجانبية التالية للعلاج المتمم

كان الألم أثناء الحقن التأثير الجانبي الأشيع في كل المجموعات حيث سجل في ١٠٠٪ من الحالات في المجموعات الثلاث, إلا أنه كان ألماً محتملاً وتمت السيطرة عليه بالتبريد قبل الحقن دون الحاجة لإضافة مخدر موضعي. ذكر أن حقن FU -5 مؤلم أكثر من حقن TAC وأن إضافة TAC تحسن من درجة الألم المذكور, إلا أننا ومن خلال الخبرة التي شكلناها بعد حقن ٢٥ مريض بالستيروئيد فقط, و٥٤ مريض بالمزيج المكون من ستيروئيد و 5-FU لم نلاحظ وجود اختلاف في درجة الألم بين المجموعات.

كانت المجموعة I الأكثر اختلاطاً بالتأثيرات الجانبية حيث سجلنا حدوث ضمور الجلد في ١٠٠٪ من الحالات مقابل ١٢,١٪ في المجموعة الثنائية II , و ١٤,٣٪ في المجموعة الثلاثية (المجموعةIII), وسجلنا توسع شعريات الجلد في ٨٤٪ بالمجموعة I, مقابل ١٥,١٥٪ في المجموعة II و ٤,٨٪ في المجموعة III. حدث فرط التصبغ في ٨ ٪ من المجموعة I, مقابل ٢٤,٢٪ في المجموعة الثنائيةII و ٣٣,٣٪ في المجموعة الثلاثية III. بينما لم نسجل أي حالة تفتق للجرح في المجموعات الثلاث. يبدو واضحا أن المعالجة الثنائية والثلاثية سمحت بخفض التأثيرات الجانبية الموضعية الناجمة عن حقن الستيروئيد مثل توسع الشعريات والضمور الجلدي (P أقل من ٠,٠٥ بين المجموعات III من جهة وIV و Vمن جهة ثانية) , بينما نلاحظ ازدياد حدوث فرط التصبغ في المجموعتين II و III بصورة هامة (P أصغر من ٠,٠٥) بسبب وجود مادة 5-FU والتي تسبب فرط تصبغ هام. لم تسجل أي تأثيرات جانبية جهازية في كل المجموعات. الجدول (١٧) والشكل (١٨).

المتابعة بعيدة المدى و النتائج بعد سنة من إيقاف الحقن

سجلنا حدوث التسطح التام بدون نكس بعد ٦ جلسات علاجية في ٤٠٪ في المجموعة I, و ٦٠,٦٪ في المجموعة II, و ٧٦,٢٪ من المجموعة III. وهكذا تفوقت المعالجة الثنائية والثلاثية في الفعالية بالسيطرة على النكس التالي للمعالجة على مجموعة حقن الستيروئيد فقط (P أقل من ٠,٠٥) , ورغم أنه لم نجد فارق إحصائي هام في الفعالية بعيدة المدى بين المجموعتين II و III, إلا أن النتائج كانت أفضل في المجموعة الثلاثية فيما يتعلق بقوام الجلد ومنسوجه ومطاوعة المرضى وقبولهم للنتائج. ففي حين لم يستنكف أي مريض عن المتابعة في المجموعة الثلاثية بينما فقدنا مريض في المجموعة I و مريضين في المجموعة II. لم تسجل أي حالة نكس شديدة في المجموعة الثلاثية وكانت الجلسات الستة كافية للتسطح التام في ٧٦,٢٪ من المرضى ضمن هذه المجموعة , بينما لم تكن نتائج الجلسات الستة مرضية في ٦ مرضى (٢٤٪) في المجموعة I و ٣ مرضى في المجموعة II (٩٪).

وهكذا نجد أن المعالجة الثلاثية كانت الأكثر فعالية وقبولا للمرضى والأقل ترافقاً بالتأثيرات الجانبية والاختلاطات والأكثر مطاوعة. الجدول (١٨).

		TAC	TAC+5FU	PDL+TAC+5F
إيقاف الحقن بعد ٦ جلسات و التسطح التام		١٠	20	16
النكس متوسط و خفيف الشدة	استمرار الحقن حتى حدوث التسطح التام	٧	٦	٤
	الاكتفاء بالتحسن الجزئي	١	٢	١
	فقد من المتابعة	١	٢	–
	المجموع	٩	١٠	٥
نكس درجة III و IV	استمرار الحقن حتى التسطح التام	٢	١	–
	إعادة الاستئصال	٢	–	–
	إضافة بروتوكول متمم آخر	١	١	–
	فقد من المتابعة	١	١	–
	المجموع	٦	٣	-
المجموع		٢٥	٣٣	٢١

الجدول (١٨) النتائج بعيدة المدى بعد سنة من إيقاف الحقن.

التقييم الذاتي self assessment

تم استجواب المرضى بعد انتهاء الجلسات المتممة الستة عن مدى قبولهم ورضاهم عن النتيجة وطلب منهم تقييم درجة التحسن حسب نسبة مئوية تتراوح من ٠-١٠٠٪ إلى ٤ درجات :

الدرجة I: الندبة أسوأ مما كانت عليه قبل الجراحة.

الدرجة II: لا تحسن.

الدرجة III: تحسن ١-٢٥٪.

الدرجةIV: تحسن من ٢٦-٥٠٪.

الدرجة V: تحسن من ٥١-٧٥٪.

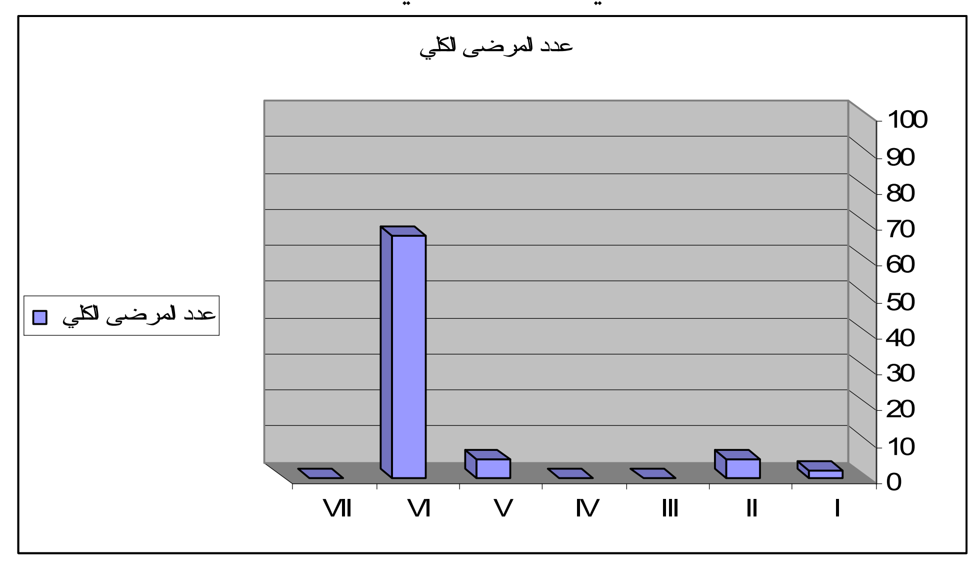
الدرجة VI: تحسن من ٧٦-٩٩٪.

الدرجة VII: تحسن تام ١٠٠٪.

فكانت النتائج التالية (الجدول ١٩):

نسبة التحسن الكلية	I	II	III	IV	V	VI	VII
عدد المرضى الكلي	٢	٥	-	-	٥	٦٧	-
النسبة المئوية	٢،٥٪	٦،٣٪	-	-	٦،٣٪	٨٤,٨٪	-

الجدول (١٩) التقييم الذاتي النسبة التحسن في نهاية فترة المعالجة المتممة

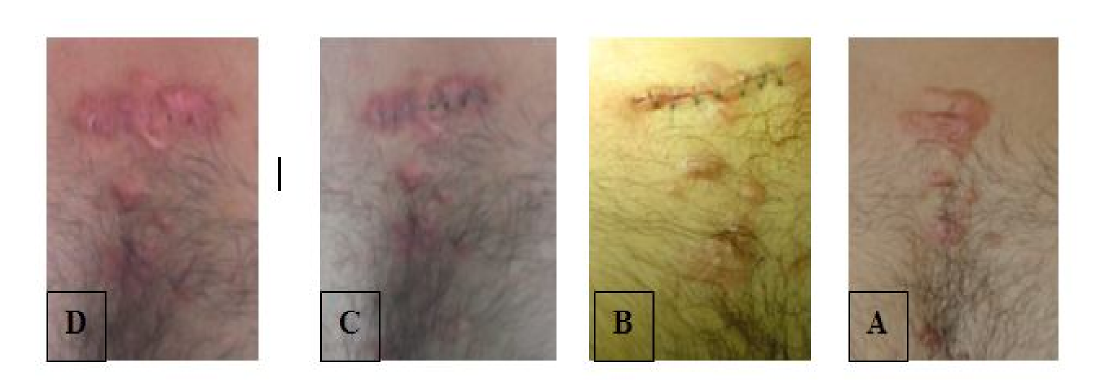


الشكل (٢٠) التقييم الذاتي النسبة التحسن في نهاية فترة المعالجة المتممة

نلاحظ من الجدول السابق أن ٦٧ من المرضى تجاوز رضاهم عن النتيجة نسبة ٧٥٪, ومن خلال تحليل بيانات المرضى تبين أن الذين حققوا معدلات رضا عالية فاقت ٩٠٪ كانت في الجدرات كبيرة الحجم قبل الاستئصال الجراحي حيث أن نسبة التحسن كما لاحظها المريض كانت أهم وأكثر إقناعاً من الندبات صغيرة الحجم التي خضعت لاستئصال جراحي, وكذلك المجموعة الثلاثية التي حصدت أعلى معدلات القبول والرضا من قبل المرضى بسبب تأثير الليزر الصباغي النابض على الأعراض وعلى منسوج الجلد وبنيته, إضافة للتأثير النفسي الإيجابي الذي يحمله مفهوم الليزر عند معظم الأشخاص كعلاج فعال وحديث.لم تلاحظ أي حالة رضا تام ١٠٠٪ عن النتيجة, وهذا متوقع بسبب الندبة الجراحية التالية للاستئصال إضافة للتأثيرات التالية للحقن الموضعي كتوسع الشعريات وضمور الجلد ونقص التصبغ أو زيادته. ذكرت حالتان كانت الندبة أسوأ من وضعها السابق و ٥ حالات لم تتحسن إطلاقاً, كانت هذه الحالات السبعة السابقة من الحالات الشديدة حسب تقييمنا أيضاً, وتم تحويل المرضى لطرق علاجية أخرى. إلا أنه وبشكل عام كان تقييم المريض للنتيجة النهائية ورضاه عنها أفضل

من تقييم الفاحص للنتيجة ورضاه عنها ويعود ذلك للأعراض المرافقة كالحكة والألم والإيلام والشدة النفسية المرافقة لوجود الجدرات والتي يقيمها المريض ويقدر تحسنها بصورة إيجابية أكبر من المراقب.

بعض الحالات من دراستنا



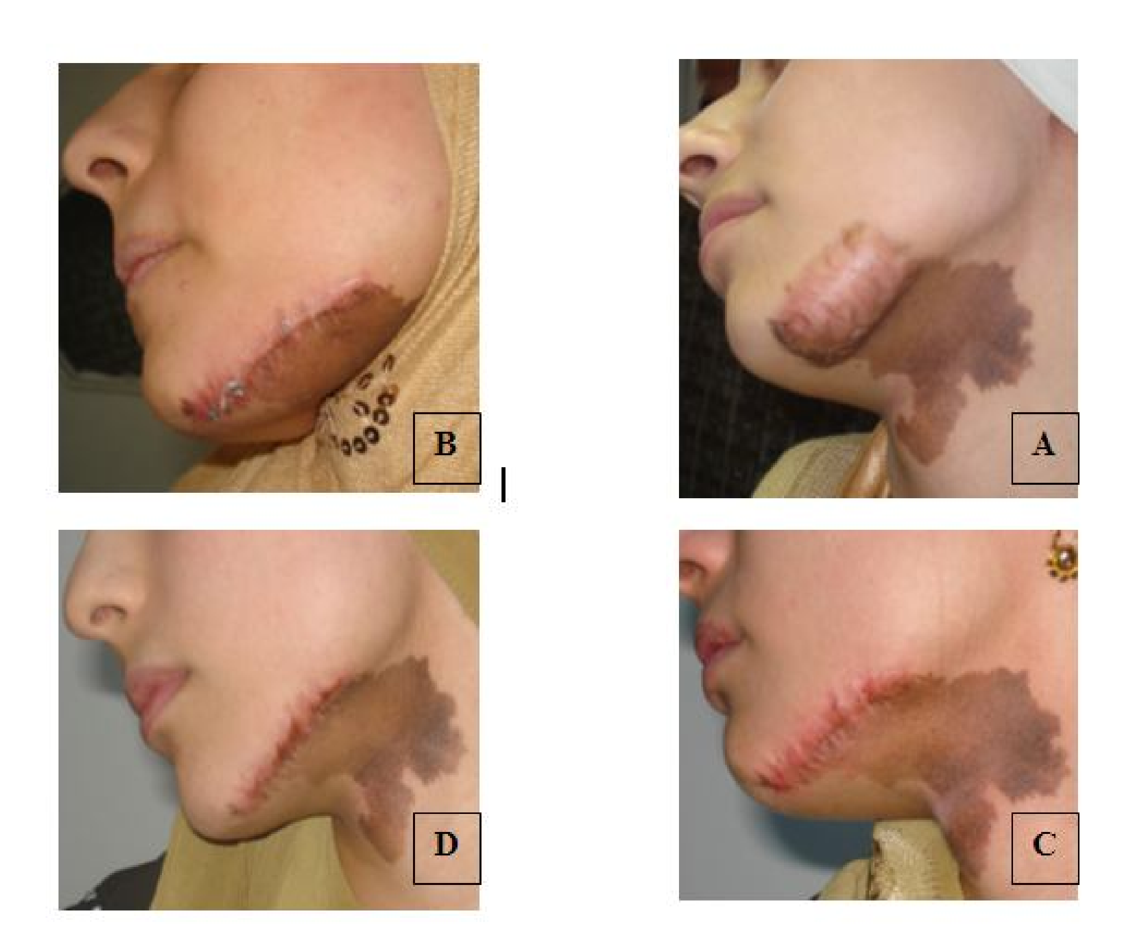
الحالة (١) شاب في ٢٣ من عمره, ظهرت لديه عدة جدرات على منطقة القص منذ سنتين بشكل تالي لبعض الإندفاعات العدية. لا توجد معالجات سابقة, ولا يذكر المريض قصة عائلية مماثلة. تم استئصال أكبر هذه الجدرات بطريقة الاستئصال ضمن حدود الآفة من خلال ترك هامش ضيق ٢ ملم من الجدرة على حواف الجرح وتم إغلاق الجرح بالخياطة المباشرة الجلدية على طبقة واحدة بخيوط نايلون ٤-٠. تم حقن مزيج من الفلورويوراسيل مع تريامسينولون أسيتنوئيد أثناء الجراحة. المجموعة (II). راجع المريض بعد عشرة أيام لفك القطب. نلاحظ درجة النكس الشديدة حيث عادت الجدرة خلال أقل من أسبوعين لحجمها قبل الاستئصال (C). تابع المريض جلسات المعالجة المتممة الستة إلا أن النتيجة النهائية لم تكن جيدة.



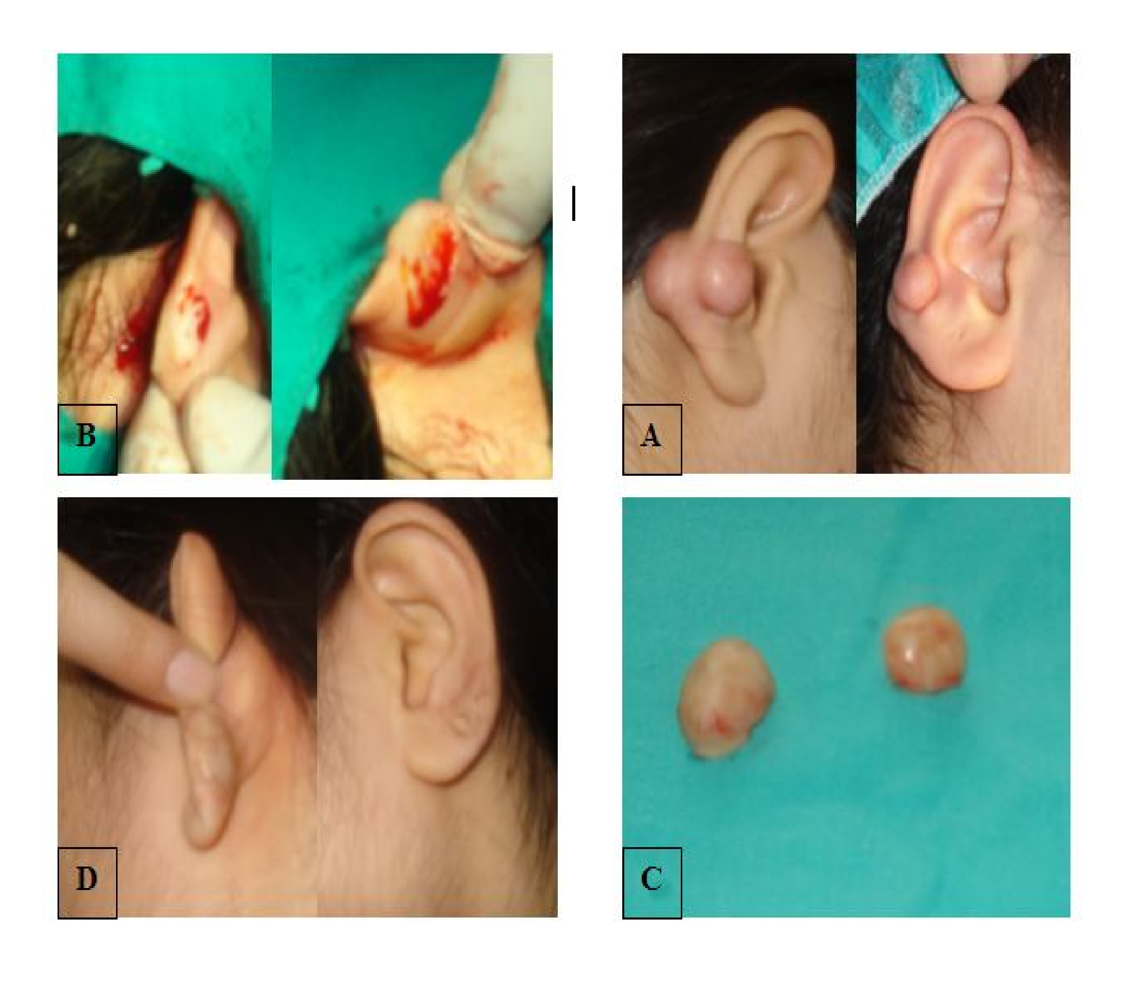
الحالة (٢) شاب في ٢٥ من عمره, ظهرت لديه جدرة عفوية على القص منذ ٣ سنوات. استخدم مجموعة من الكريمات الموضعية بدون استجابة. يوجد قصة جدرات عند الأب. تم استئصال الجدرة بشكل T لتجنب زيادة حجم الندبة التالية للجراحة وتم الاستئصال بشكل غير تام ضمن حدود الآفة من خلال ترك هامش ضيق ٢ ملم من نسيج الجدرة والخياطة ضمنه. تمت الخياطة على طبقة واحدة بدون شد باستخدام خيوط النايلون ٤-٠ , وتمت متابعة المريض أثناء الجراحة وشهرياً بحقن مزيج TAC و 5-FU (المجموعة II) . حدث نكس شديد في الجدرة ولم تستجب على المعالجة المتممة بحيث أنها في نهاية الأسبوع السادس كانت قد وصلت لحجم يفوق حجمها البدئي مع زيادة الأعراض المرافقة كالحكة والألم (c). تم تحويل المريض لعلاجات متممة أخرى.



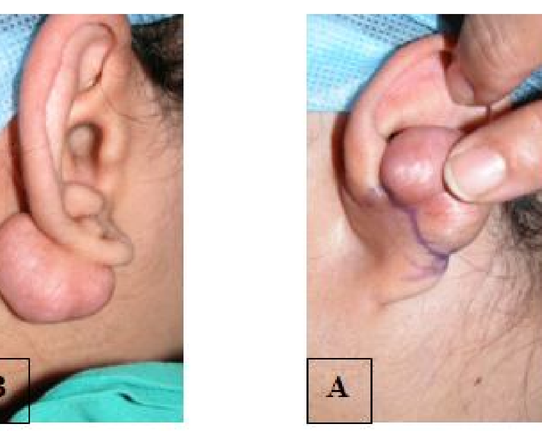
الحالة (3) شاب في العشرين من العمر لديه عدة جدرات تالية لاندفاعات عدية على الصدر والظهر والكتفين. استخدم عدة علاجات سابقة كجلسات الآزوت السائل و جلسة واحدة حقن الستيروئيدات مع تحسن خفيف. يذكر المريض قصة عائلية مماثلة عند الأخ. تم اختيار أكبر هذه الجدرات على القص وأجري لها استئصال تحت تام مع ترك هامش ٢ ملم من الندبة وخياطة الجرح ضمنها. تمت الخياطة على طبقة واحدة باستخدام خيوط البرولين ٥-٠ بشكل خياطة بسيطة متفرقة, وتمت متابعة المريض بحقن مزيج من TAC و 5-FU ضمن حواف الجرح أثناء الجراحة وشهرياً (المجموعة II). بدأ النكس بالظهور اعتباراً من الشهر الأول ورغم متابعة العلاج المتمم لستة جلسات علاجية لم نتمكن من السيطرة على النكس (C). حول المريض لعلاجات متممة أخرى.



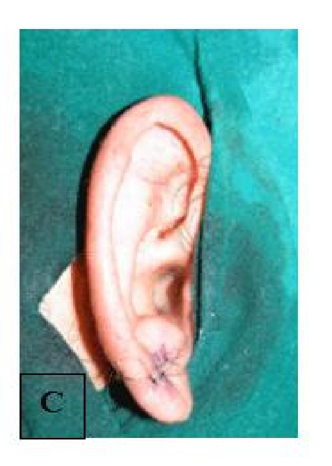
الحالة (4) شابة عمرها ١٧ سنة, لديها وحمة صباغية منذ الولادة. أجرت استئصال جراحي لجزء من الوحمة الذي يمتد على الوجه منذ ٣ سنوات. ظهرت جدرة على خط الاستئصال الجراحي بعد الجراحة مباشرة. لم تستخدم أي علاجات خلال الفترة السابقة. تذكر الأم أن لديها جدرة مماثلة على البطن في مكان جرح للعملية القيصرية. أجري للمريضة استئصال تام مباشر للجدرة مع خياطة الجلد بخيوط النايلون ٤-٠ وخياطة الطبقة تحت الجلد بخيوط الفايكريل ٥-٠ لتخفيف الشد على حواف الجرح, مع حقن الستيروئيد ضمن حواف الجرح (المجموعة I) أثناء الجراحة وشهرياً لمدة ٦ أشهر. بدأ النكس بالظهور بعد أول شهر من الجراحة (C), إلا أنه أمكن السيطرة عليه بالجلسات المتتالية. حصل التسطح شبه التام بعد الجلسة السادسة وكانت المريضة مقتنعة بالنتيجة التي حصلت عليها وأوقفت الحقن.



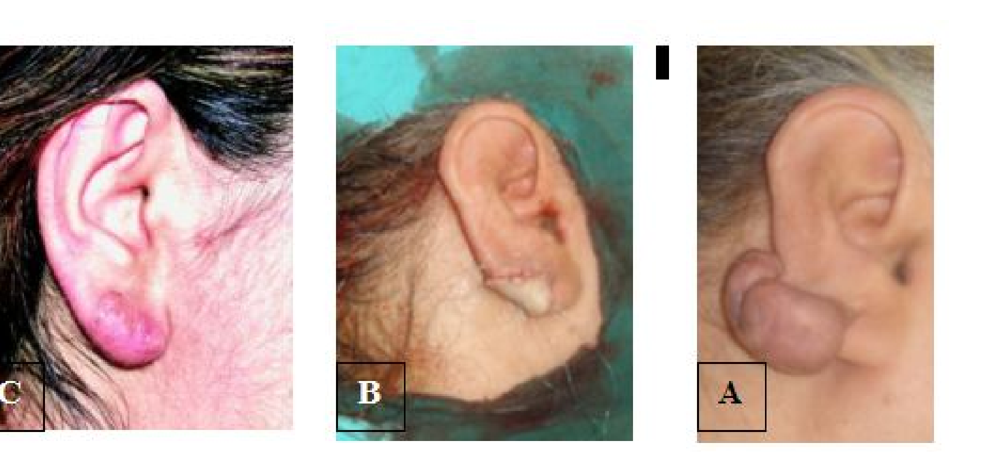
الحالة (5) شابة في العشرين من عمرها, أجرت ثقباً ثانياً في شحمة الأذن منذ سنتين. بعد ٣ أشهر من الإجراء بدأت الجدرة بالظهور من جهتي الثقب الأمامية والخلفية. استخدمت عدة علاجات كالضغط و حقن الستيروئيدات الموضعية دون استجابة. لا توجد قصة عائلية للإصابة بالجدرات. تم إجراء الاستئصال الجراحي التام للجدرة الأمامية والخلفية مع وضع طعم جلدي كامل السماكة أخذ من البطن. تمت الخياطة بخيوط برولين ٤-٠ مع وضع ضماد ضاغط لتجنب حدوث ورم دموي على سرير الطعم. حقنت حواف الجرح بالتريامسينولون أسيتنوئيد مع ٥-فلورويوراسيل اثناء الجراحة وبفواصل شهرية مع إضافة الليزر الصباغي النابض كل شهر (المجموعة III). حدث نكس خفيف على حواف الطعم تمت السيطرة التامة عليه من خلال جلسات العلاج المتمم وحصلنا على التسطح التام بعد ٦ جلسات (D) . لم تتشكل جدرة في مكان أخذ الطعم الجلدي.





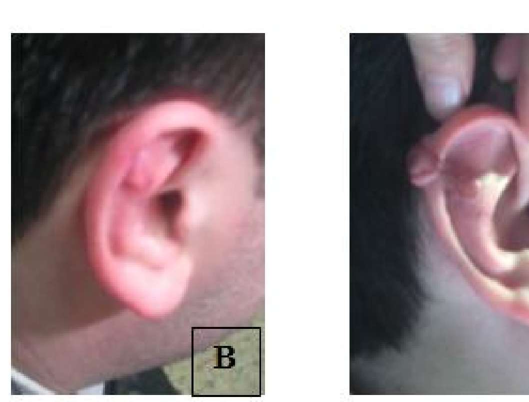


الحالة (6) سيدة في الثلاثين من العمر, أجرت ثقب للأذن منذ الولادة دون ظهور أي جدرات. منذ سنتين تذكر حدوث التهاب شديد عقب وضع نوع من الأقراط تلاه تشكل الجدرات في شحمتي الأذنين. لم تستخدم أي علاج سابق, ولا توجد قصة عائلية مماثلة. تم إجراء استئصال تام للجدرات الأمامية والخلفية في الجهتين مع خياطة الجلد المباشرة على طبقة واحدة باستخدام خيوط النايلون ٥-٠ . تم حقن مزيج من TAC و 5-FU ضمن حواف الجرح وقت الجراحة وكل شهر (المجموعة II). تم فك القطب في اليوم العاشر بعد الجراحة وحصلنا على التسطح التام بعد ٦ جلسات متابعة.



الحالة (7) سيدة في الثلاثين من العمر, لديها قصة جدرة وحيدة الجانب على شحمة الأذن اليمنى تالية لرض حاد مكان الأقراط في هذه الجهة منذ ٣ سنوات. استخدمت حقن الكورتيزون دون فائدة. لا تذكر قصة عائلية مماثلة . أجري لها استئصال تام للجدرة مع وضع طعم جلدي وخياطته بالنايلون ٥-٠ مع ضماد ضاغط مرافق. تم حقن حواف الجرح بTAC (المجموعة I) أثناء الجراحة وشهرياً لمدة ٦ جلسات. حصلنا على الهجوع التام في نهاية المعالجة. ترافق مكان أخذ الطعم الجلدي بحدوث جدرة تمت السيطرة عليها بالعلاج المتمم نفسه.





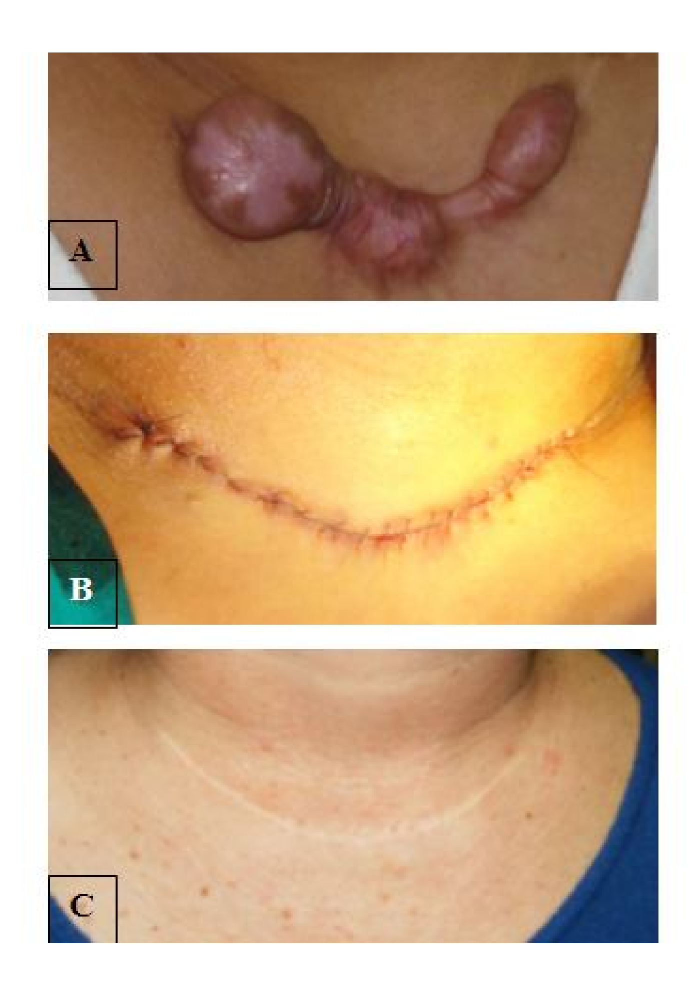
الحالة (8) شاب في الواحد والعشرين من عمره, ليس لديه أي قصة عائلية أو شخصية سابقة لتشكيل جدرات, تعرض لجرح حاد على صيوان الأذن اليمنى منذ سنة ونصف طال الجلد والغضروف و عولج بالخياطة الجلدية الإسعافية. بدأ تشكل الجدرة بعد أيام قليلة من الجرح وعولج بجلسات الآزوت السائل إلا أنه أوقف بسبب ترافقه مع تقرح الجلد على الصيوان. تم استئصال الجدرة بشكل تام مع خياطة جلدية مباشرة على طبقة واحدة باستخدام خيوط النايلون ٥-٠ بشكل قطب بسيطة متفرقة. تمت متابعة المريض ضمن المجموعة III من خلال حقن مزيج TACو 5-FU أثناء الجراحة ثم شهرياً مع تطبيق الليزر الصباغي النابض لمدة ٦ جلسات. حقق المريض تسطحاً تاماً في نهاية المعالجة.
ملاحظة: المعالجة لم تشمل الجدرة ضمن قوقعة الصيوان.



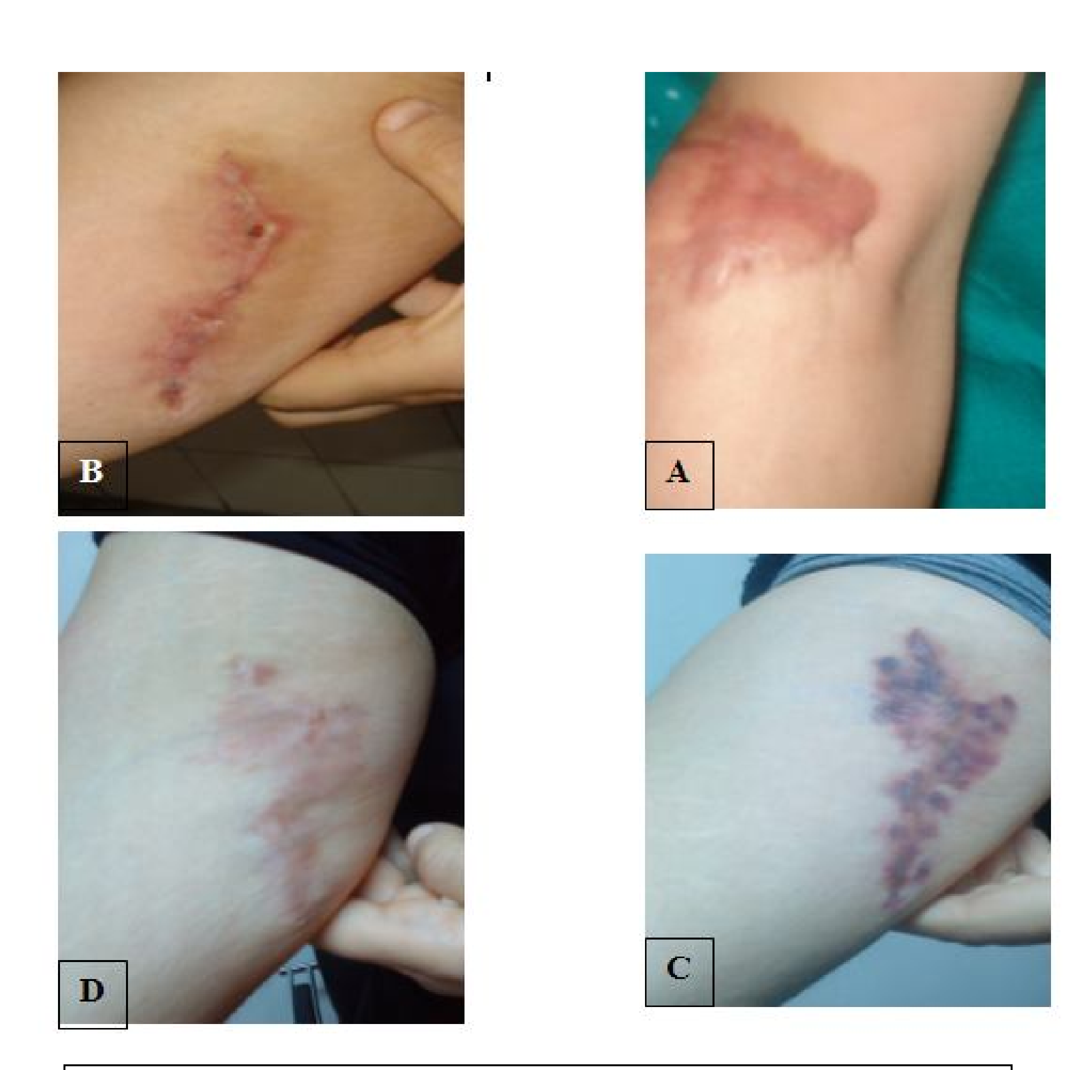
الحالة (9) شابة بعمر ١٧ سنة , أجرت منذ ٣ سنوات ثقب أذن مضاعف إضافة للثقب الأساسي الموجود منذ الطفولة الباكرة, فظهر مباشرة خلال شهر واحد جدرات مكان الثقوب الثانوية كبرت بالتدريج حتى وصلت للحجم الذي راجعتنا به (A). لا توجد قصة عائلية لجدرات مماثلة كما أنها لم تستخدم علاجات سابقة. تم إجراء استئصال جراحي تام للجدرات الأربعة مع وضع طعم جلدي من منطقة العضد. تم وضع طعم جلدي واحد في كل جهة من الصيوان من خلال دمج قاعدة الاستئصال للجدرتين معاً. تم حقن مزيج من TAC و 5-FU أثناء الجراحة وبفواصل شهرية مع إضافة الليزر الصباغي النابض (المجموعة III). حدث نكس متوسط الشدة على حواف الطعم تمت السيطرة التامة عليه خلال ٧ جلسات من العلاج المتمم المناسب. تشكلت جدرة في مكان أخذ الطعم وعولجت بنفس الطريقة بجلسات العلاج المتمم المستخدمة لعلاج النكس في الطعم.



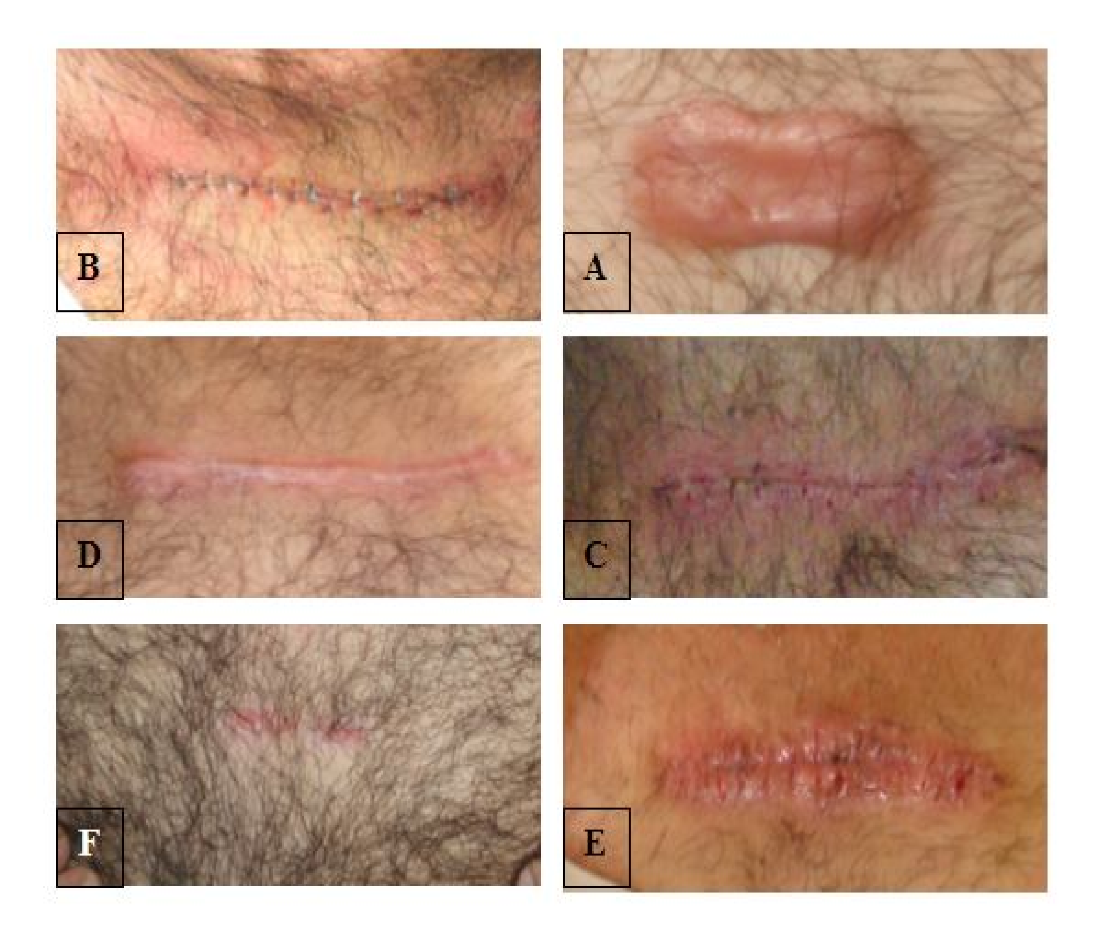
الحالة (10) طفل في ١٢ من عمره تعرض لحادث سير ترافق مع جرح كبير وضياع مادي من العضد الأيمن, ترك بدون تطعيم ليتندب بالمقصد الثاني. بدأ تشكل الجدرة بعد ٣ أشهر من الاندمال مع تطبيق كريمات ستيروئيدية وسيليكون دون ذكر تحسن. لا توجد قصة عائلية لتشكل جدرات. تم زرع موسع جلدي في العضد الأيمن تحت الجلد السليم لمدة ٣ أشهر, ثم قمنا باستئصال الجدرة بشكل تام مع خياطة الجلد على طبقتين, فايكريل ٥-٠ للنسيج تحت الجلد وبرولين ٥-٠ للجلد بشكل خياطة شلالية. تم حقن TAC ضمن حواف الجرح أثناء الجراحة وكل شهر لمدة ٦ جلسات, المجموعة (I). حدث نكس متوسط الشدة على حواف الاستئصال رغم جلسات العلاج المتمم. ورغم أننا لم نحقق التسطح التام في نهاية الجلسات الستة إلا أن المريض كان مسروراً بالنتيجة وقرر أهله إيقاف الحقن.



الحالة (١١) سيدة في الخامسة والعشرين من العمر, تم استئصال الغدة الدرقية لديها منذ سنتين مع تشكل جدرة على جرح الاستئصال. تذكر المريضة قصة التهاب شديد تالي للجراحة. تم علاج الجدرة بالآزوت السائل لثلاثة جلسات وأوقفت منذ أكثر من سنة بسبب الألم المرافق وحدوث نقص التصبغ. لا تذكر المريضة قصة عائلية للجدرات. تم استئصال الجدرة بشكل تام ومباشر مع خياطة الجلد على طبقتين, تحت الجلد باستخدام خيوط الفايكريل ٥-٠ وخياطة الجلد الشلالية البسيطة بخيوط البرولين ٥-٠. حقنت حواف الجرح بمزيج TAC و 5-FU أثناء الجراحة وبفواصل شهرية كما طبق الليزر الصباغي النابض شهرياً (المجموعة III). حدث نكس خفيف في حواف الجرح وتمت السيطرة التامة عليه بعد ٦ جلسات علاجية متممة.



الحالة (١٢) شابة في العشرين من العمر, لديها جدرة على منطقة أسفل العضد تالية لرض حاد على المنطقة. تذكر عدة علاجات سابقة فاشلة تم إيقافها جميعاً قبل سنة من مراجعتنا. تم إجراء استئصال جراحي ضمن حدود الجدرة مع ترك هامش ٢ ملم من الجدرة والخياطة على طبقتين تحت الجلد بخيوط فايكريل ٥-٠ و خياطة الجلد بخيوط برولين ٥-٠ , مع حقن مزيج من TAC و 5-FU في حواف الجرح عند الاستئصال وبفاصل شهري مع إضافة الليزر الصباغي النابض شهرياً مع الحقن, المجموعة (III) .حدث نكس شديد في الجرح التالي للاستئصال إلا أن ٨ جلسات من العلاج المتمم كانت كافية للسيطرة التامة على النكس. نلاحظ الفرفريات التالية لتطبيق الليزر الصباغي النابض بعد الجلسة مباشرة (C).



الحالة (١٣) شاب في السابعة والعشرين من عمره لديه جدرة عفوية على القص منذ سنتين. لم يستخدم علاجات سابقة ولا يذكر قصة عائلية مماثلة. تم استئصال الجدرة بشكل تام مع خياطة الجلد على طبقتين بخيوط الفايكريل ٥-٠ تحت الجلد وخياطة الجلد خياطة بسيطة متفرقة بخيوط البرولين ٤-٠. حقنت حواف الجرح أثناء الجراحة وشهرياً بمزيج TAC و 5-FU, مع إضافة الليزر الصباغي النابض (المجموعة III). حدث نكس شديد كان ملحوظاً في اليوم العاشر بعد الجراحة وهو موعد فك القطب الجراحية (C). ازداد النكس شدة عند مراجعة المريض بعد شهر لتلقي أول جلسة للعلاج المتمم وبلغت الجدرة لتالية حجماً يفوق حجمها البدئي قبل الاستئصال لاسيما من جهة طول الندبة (E). أمكن من خلال متابعة جلسات العلاج المتمم السيطرة التامة على الجدرة بعد ٨ جلسات (F).



الحالة (١٤) شاب في السابعة والعشرين من عمره, راجعنا لإجراء الاستئصال الجراحي لمجموعة من الجدرات على منطقة القص بشكل تالي لعد شائع بعد أن شاهد النتائج الإيجابية للجراحة التي نقوم بها على أحد المرضى الذين شملتهم دراستنا. تم تحويل المريض لحقن TAC مع جلسات الآزوت السائل ونصح بالابتعاد عن الجراحة. راجع أحد الأطباء الخارجيين وأجرى استئصال تام لمجموعة من الجدرات على القص مع وضع طعم جلدي جزئي السماكة تم أخذه من الفخذ الأيمن. لم يتابع المريض أي نوع من أنواع العلاج المتمم وراجعنا بعد حدوث نكس شديد على حواف الطعم الجلدي وفي المنطقة المعطية خلال شهرين من الجراحة. تم تحويله لتلقي العلاج المناسب.

المناقشة disscussion

رغم أن العامل الأساسي المسبب لتشكل الجدرات و الندبات الضخامية غير واضح حتى الآن إلا أن اختلال التوازن بين تركيب الكولاجين و تقويضه و بالتالي تراكمه هو المفتاح المسبب لتشكل هذه الندبات المعيبة ومن هنا كانت العلاجات المتاحة لهذه المشكلة و تتمحور حول تثبيط فعالية مصورات الليف في تركيب الكولاجين أو تحريض تفكيكه و تقويضه.

وقد نالت مشكلة الندبات الضخامية و الجدرات اهتماماً واسعاً في الأدب الطبي وذلك لتأثيراتها الكبيرة على نتائج العمل الجراحي إضافة لتأثيراتها الجمالية و النفسية الهامة , و الإعاقة الوظيفية التي تسببها أحياناً. ورغم التطور الكبير الحاصل في هذا المجال إلا أن النتائج لاتزال غير مرضية ولا توجد طريقة مثالية مناسبة لعلاج كافة الجدرات.

إن ما تسببه الجدرات و الندبات الضخامية من تشوه جمالي و أعراض من حكة و ألم و إعاقة وظيفية و تأثير اجتماعي على الفرد تفرض ضرورة البحث عن العلاج المناسب كما أن ازدياد الوعي لدى الأشخاص و تحسن أحوال المعيشة و السعي وراء المظهر الجمالي المقبول اجتماعياً و نفسياً فرض على الأطباء ضرورة البحث عن حلول أكثر فعالية بحيث تحقق تسطح هذه الندبات مع أقل تشوه ممكن للندبة التالية.

بمراجعة الأدب الطبي هناك الكثير من العلاجات المستخدمة لمعالجة الندبات مع نسب فعاليتها, إلا أنه وبالرغم من وجود العديد من الدراسات الجيدة , من الواضح أنه لا يوجد طريقة واحدة معتمدة لعلاج الندبات. الأدب الطبي بحد ذاته مضلل, وذلك بسبب عدم اعتماد طريقة واحدة لتقييم النتائج. ففي حين تعتمد الدراسات القديمة على ملاحظة المريض والفاحص لنسبة التحسن, تعتمد الدراسات الأحدث على تحليل الصور وأخذ مقاسات أكثر دقة. ونحن كأطباء سريرين من الصعوبة بمكان علينا أن نحلل ونقارن نتائج الدراسات المختلفة بطريقة علمية سليمة.

وفي أضخم دراسة سريرية عام ٢٠٠٦ [٢٥٨] تم تقييم ٣٦ طريقة مختلفة لعلاج الجدرات من خلال تحليل نتائج ٣٩٦ دراسة سريرية أجريت في هذا المجال ووصلت نسبة التحسن ٦٠٪ وسطياً عند ٧٠٪ من الجدرات المعالجة بطرق العلاج المختلفة, وخلصت هذه الدراسة إلى أنه لا يوجد طريقة واحدة يبدو أنها فعالة في كل الجدرات.

إن فعالية حقن الستيروئيدات القشرية في علاج الجدرات و الندبات الضخامية معروفة , وهي تعتبر حتى الآن ورغم التطور الكبير الذي طرأ في مجال فهم المزيد عن آلية تشكل الجدرات وطرق علاجها الطريقة الأكثر فعالية و الأسرع و الأشيع بين الأطباء في العيادات, فهي طريقة سهلة وآمنة وفعالة وغير مكلفة .

تتراوح فعاليتها بين ٥٠-١٠٠٪ حسب الدراسات, إلا أنها تختلط ببعض التأثيرات الجانبية كالضمور الجلدي وتوسع الشعريات واضطرابات التصبغ وهي غير مقبولة جمالياً عند معظم المرضى الذين يعالجون ندباتهم لأسباب جمالية غالباً.

وإضافة لدوره في العلاج, فقد استخدم حقن الستيروئيد أيضاً في الوقاية من النكس بعد الجراحة, حيث وصلت نسبة نجاحه حتى ٨٠٪ونجح في تقليل نسبة النكس من٧-٣٣٪ حسب الدراسات المختلفة [٢٥٩-٢٦١] .

ويمكن الحقن في حواف الجرح التالي للاستئصال, أو حقنه في الجدرة قبل الاستئصال مباشرة لتجنب حدوث ضمور شحمي حول مكان الندبة . أما بالنسبة لتوقيت الحقن فهناك دراسات نصحت بالحقن أثناء الجراحة مباشرة بينما فضلت دراسات أخرى تأجيل الحقن لمدة ١٥ يوم بعد الجراحة لتجنب حدوث تأخر في اندمال الجرح أوتفتق في الخياطة. يؤمن الحقن الباكر سيطرة أفضل على التندب, حيث تكون مصورات الليف في ذروة نشاطها في اليوم ٣-٧ من الجراحة و يبدأ تراكم الكولاجين في الطور الالتهابي الباكر في اليوم ٣-٥ ويصل للذروة بعد ٣ أسابيع , لذلك يعزز الحقن الباكر من التأثير الوقائي بعد الجراحة. في دراستنا حقنا مباشرة أثناء الجراحة في حواف الجرح إلا أننا استخدمنا تركيز خفيف لذلك لم نلاحظ حدوث تأثيرات جانبية كالضمور الشحمي أو تفتق في الجرح, كما أننا أجلنا فك القطب لمدة ٣ أيام بعد المدة المتعارف عليها حسب طبيعة الجرح ومكانه .

كل الدراسات التي قيمت دور الستيروئيدات القشرية بينت أن تركيز ٢٠-٤٠ ملغ ضروري للسيطرة على الندبات أما التركيز الأقل فدوره الأساسي يتركز كمضاد للالتهاب لاسيما عند مشاركته مع حقن ٥-فلورويوراسيل لذلك استخدمنا تركيز (٢٠ ملغ/ مل) كمعالجة وحيدة في المجموعة I و (٨ ملغ/مل) كمعالجة مشاركة في المجموعتين II و III.

كانت التأثيرات الجانبية والفعالية التي سجلناها في دراستنا مماثلة لتلك التي سجلها manuskiatti وزملاؤه [٢٢٨] والتي وصلت حتى ٤٠٪ في مجموعة حقن الستيروئيد لوحده. بينما انخفضت التاثيرات الجانبية بصورة هامة في المجموعات المشاركة في كلا الدراستين (P أقل من ٠,٠٥) ويعود ذلك لاستخدام تركيز أقل من الستيروئيد المحقون مع المحافظة على فعالية مساوية أو تفوق المعالجة الوحيدة بسبب التأثير التآزري للعلاجات المطبقة. وهذا يؤكد أن المعالجة المشاركة تحافظ على فعالية الستيروئيد المحقون مع الحد من تأثيراته الجانبية وهي أفضل بكل المقاييس من حقن الستيروئيد كعامل وحيد في علاج الجدرات. لم تسجل أي تأثيرات جانبية جهازية كارتفاع سكر الدم أو ارتفاع الضغط الشرياني ويعزى ذلك لمراقبة وضبط الجرعة الشهرية بحيث لم تتجاوز ٢٠ ملغ شهرياً حسب ما أوصى به Firooz A [104].

تابعنا جميع المرضى لمدة ٦ أشهر بعد الجراحة, ولمدة سنة بعد إيقاف العلاج المتمم في دراستنا , إلا أن Kii [١٠٢]ذكر أن نسبة النكس قد تصل حتى ٥٠٪ بعد عدة سنوات، بينما وصلت نسبة النكس بعد ٤ سنوات حسب دراسة Griffith [١٠١] إلى ١١,٢٪. وهذا يؤكد أن نسبة النكس تبقى واردة الحدوث لمدة ٥ سنوات رغم أن النسبة الأعلى للنكس تحدث خلال السنة الأولى التالية للجراحة, مما يتوجب متابعة المرضى بصورة دورية لكشف أول علامات النكس وعلاجها حسب اللزوم. تابعنا جميع المرضى لمدة سنة بعد آخر جلسة , ونصحنا جميع المرضى بضرورة مراجعتنا فور ظهور أي زيادة في حجم الندبة أو احمرار أو حكة.

إن ٥- فلورويوراسيل مماثل بيريميديني, له تأثير مضاد للانقسام والاستقلاب, يعمل من خلال تثبيط تركيب البريمديلات ويتداخل مع تركيب RNA ولذلك فهو يستخدم في علاج طيف من الأورام لأنه يؤثر على الخلايا المتكاثرة سريعة الانقسام فيها.بدأ استخدام حقن 5-FU منذ عام ١٩٨٠ في جراحة الزرق حيث يعتبر تثبيط شفاء الجروح أمر مرغوب به. أكدت الدراسات فعاليته وسلامته على المدى البعيد. وفي عام ١٩٨٩ بدأ استخدامه لعلاج الندبات الضخامية والجدرات. هناك توجه مؤخراً إلى أن ٥-فلورويوراسيل يثبط بصورة انتقائية تركيب الكولاجين مما يقدم فائدة في علاج الندبات, والوقاية من نكسها بعد الجراحة.[٢٦٢]

من المعروف أن ٥-فلورويوراسيل رخيص الثمن, متوافر, آمن الاستخدام, وهناك الكثير من تقارير الحالات والدراسات التي قالت بفعاليته. يتميز بأن تواتر الحقن هو أهم ما يحدد الاستجابة فبعض الندبات لم تستجيب أبدا للحقن مرة كل شهر إلا أنها استجابت بصورة جيدة للحقن مرتين أو ٣ مرات أسبوعياً, كما كانت استجابة الجدرات أقل من الندبات الضخامية إلا أن هناك نوع من الجدرات التي تهجع تماما وهي الجدرات الصغيرة المعزولة (أقل من ٢ سم) [١٠٨] . يؤخذ عليه النكس بعد الحقن لاسيما على المدى البعيد إلا أنه لا توجد دراسات تثبت أن النكس التالي له أكثر تواترا من باقي العلاجات. ينجم النكس بصورة أساسية عن التراجع الجزئي, وتحتاج الندبات لعلاج طويل الأمد لتستجيب إلا أنها ليست طريقة عملية إذا أخذنا بعين الاعتبار تواتر الحقن أسبوعيا ولمدة طويلة.

يبدو أن مشاركة حقن TACمع 5-FU فعالة أكثر في الوقاية من النكس التالي للجراحة وتعطي استجابة أسرع مع تأثيرات جانبية أقل وهذا يتوافق مع دراسة أصيليان في إيران عام ٢٠٠٦ [١٠٩], ومع دراسة Apikian [٢٦٣] الذي وجد أن هذه المشاركة تفيد في زيادة الفعالية والحد من التأثيرات الجانبية , وكذلك الدراسات [٣٩،١٣٨،١٠٤] . إلا أن الدراسات السابقة جميعاً قيّمت دور هذه المشاركة في المعالجة غير الجراحية بينما تختلف دراستنا أنها أثبتت أن هذه المشاركة أفضل من حقن الستيروئيد بمفرده في السيطرة على النكس التالي للجراحة أي كمعالجة متممة تالية للاستئصال.

اعتمادا على الدراسات الحرائكية الدوائية pharmacokinetic studies لا يتجاوز بقاؤه في الأنسجة الرخوة ١٠ أيام, وبمجرد وصوله للدم يتقوض خلال ٢٠ دقيقة وتطرح مستقلباته عبر الكلية. تنجم السمية الدوائية عن دخول الدواء وريديا وليس تحت الجلد. كما ذكر Nandaو reddy [٣٦٤] أنه لم يكن هناك تأثيرات جانبية جهازية هامة. يمكن أن يسبب حقن 5-FU فقر الدم ونقص البيض ونقص الصفيحات. نحن لم نتجاوز ٩٠ ملغ كل جلسة ورغم أن بعض الدراسات استخدمت جرعات أكبر دون حدوث أي تأثيرات جانبية [١٠٣، ١٣٨].

كانت التأثيرات الجانبية المسجلة مماثلة للدراسات الأخرى كالألم و التصبغ والفرفرية إلا أننا لم نسجل أي حالة لتآكل الأنسجة وانطراحها والتي سجلت في دراسات أخرى بنسبة ٣٠٪, وكانت نسبة فرط التصبغ أقل (٢٤,٢٪ في المجموعة II, و٣٣,٣٪ في المجموعة III, في حين وصلت إلى ١٠٠٪ في بعض الدراسات[٣٦٥] و يعزى ذلك إلى نقص تواتر الحقن الذي حققته المعالجة المتشاركة. لم نسجّل أي حالة سببت زيادة الندبة أو عدم تحسنها أو ساءت النتيجة.

في دراستنا فشل ٥- فلورويوراسيل لوحده في السيطرة على النكس التالي للجراحة, بينما تمكنا بعد إعادة الاستئصال من السيطرة التامة على النكس بزيادة تواتر مرّات الحقن من مرّة شهريّاً إلى مرّة أسبوعيّاً بالإضافة إلى إضافة حقن TAC مرة شهرياً. وهكذا استنتجنا أن حقن ٥- فلورويوراسيل لوحده كعلاج متمم تالي للجراحة غير كافي للسيطرة على الندبة الحادة التي تحتاج لزيادة مرات الحقن لعدة مرات أسبوعياً إضافة لاستخدام وسيلة علاجية أخرى للسيطرة على الندبة بعكس فعاليته المثبتة في علاج الندبات المزمنة وبتواتر أقل.

كان حقن ٥-فلورويوراسيل فعالاً في الوقاية من النكس بعد الجراحة في الدراسة الوحيدة التي استخدمته كعلاج متمم تالي للاستئصال في USA عام ٢٠٠٩ [٣٦٥] ونجح بخفض نسبة النكس حتى ١٩٪ من الحالات , شملت هذه الدراسة الجدرات والندبات الضخامية بدون تمييز بينهما وكانت جميعها حديثة العهد حيث تراوح عمر الندبة ما بين ٣-٦ أشهر مما جعل التمييز بين الجدرات والندبات الضخامية صعباً مع الأخذ بالحسبان اختلاف الاستجابة للعلاج ورغم هذا فإن النتائج المبدئية في هذه الدراسة تقترح أنه فعال في علاج الندبات الضخامية أكثر من الجدرات, وهذا قد يعكس بعض الاختلافات البيولوجية بين نوعي الندبات. يعتمد ٥- فلورويورسيل على فعالية thymidylate synthase لتحريض الموت الخلوي المبرمج, ولأن الموت الخلوي المبرمج منخفض الفعالية في الجدرات لذلك كانت استجابتها أقل من الندبات الضخامية. بدأنا المعالجة بكمية نسيج ندبي أقل لأن الجدرات كانت قد استؤصلت قبل العلاج, وكلما كان النسيج الهدف أصغر كان تأثير العلاج أقل.

كان ليزر الأرغون أول ليزر استخدم لعلاج الجدرات, إلا أنه وبسبب نقص فعاليته تم استخدام ليزر ثاني أكسيد الكربون ثم Nd:YAG وأخيرا الصباغي النابض. وصلت نسبة النكس عند استخدام ليزر ثاني أكسيد الكربون لوحده إلى ٩٢٪ وأكثر. حقق ليزرNd:Yag تحسناً هاماً جدا ولم تتجاوز نسبة النكس ١٧٪ [٣٣] , إلا أن الليزر الصباغي النابض الذي يستهدف الهيموغلوبين هو الأفضل والأكثر استمرارية. وبسبب فعاليته العالية وقلة التأثيرات الجانبية الهامة يبدو أنه سلاح جديد في معركتنا ضد هذه الندبات المعيبة.

إن فعالية الليزر الصباغي النابض في علاج الجدرات موضع نقاش مع نتائج متباينة. ذكر Dierckx [٢٣٣] تحسنا وصل حتى ٧٧٪ في الندبات الضخامية بعد ١,٨ جلسة من PDL بطاقة (٦-٧,٥ جول/سم٢) كما قام Fitzpatrick [٢٢٨] بعلاج الجدرات والندبات الضخامية بالليزر الصباغي النابض عند المرضى بعد حقن مزيج من TACو ٥-FU ليحسن من الحمامى المتبقية بعد العلاج.
كما قام Alster و Williams بعلاج ندبات القص بالليزر الصباغي النابض فقط وسجل fitzpatrick نتائج ممتازة عند ٨١٪ من الحالات بعد٢,٥ جلسة .

وبالعكس فقد وجد Wittenberg [٢٦٦] أن معالجة ندبات القص باستخدام PDL لم تحقق أي تحسن بعد ٤ جلسات , وبينت دراسة أخرى أن الحكة تحسنت بعد تطبيق الليزر إلا أن أبعاد الندبة أو سماكتها لم تتغير أبداً. وهذا يتوافق مع دراسة Chan و زملائه [٢٦٧], فرغم أن معظم المرضى يقرون بالتحسن إلا أن النتائج المادية المقيسة لا تبدي تبدلات هامة إحصائيا عند مقارنتها مع الشاهد. يبدو أن اختلاف النتائج يعود للكثير من العوامل كتوضع الندبة ومدتها واختلاف أجهزة الليزر المستخدمة ونمط الجلد ومدة المتابعة وهل التقييم شخصي أم موضوعي. كما أن لفترة المتابعة أهمية كبيرة في تحديد نسبة التحسن فقد يستمر التحسن لمدة ١٠ وحتى ١٢ أسبوع بعد آخر جلسة ليزر [٢٢٨] وهكذا يستلزم مدة معالجة ومتابعة طويلة لتحقيق نتائج جيدة.

فقد درس Nouri [٢٢٩] دور PDL في علاج الندبات الجراحية واقترح أن لتوضع الندبة دور كبير في فعالية الليزر حيث تستجيب ندبات الوجه والكتف والذراع بينما لا تستجيب ندبات القص كما أن أكثر الندبات التي استجابت حسب دراسة Dierck [٢٣٣] هي ندبات الوجه التي عمرها أقل من سنة, كما أن ندبات حب الشباب الضخامية على الوجه استجابت بشكل ممتاز على الليزر [٥٥-٥٦] .قارنت الكثير من الدراسات الطاقة المستخدمة ودورها في التحسن والعلاج إلا أنها جميعاً أبدت نتائج متماثلة مع ميل بسيط للتحسن الأكبر في مستويات الطاقة الأقل [٢٣٦] لذلك يستبعد أن يكون للطاقة دور كبير في نتيجة المعالجة لاسيما أننا استخدمنا طاقة (5جول /سم٢) وهي الطاقة المماثلة للدراسات التي أعطت نتائج إيجابية.

أما عن دور الليزر بعد الجراحة فهو موضع خلاف. حتى الدراسات التي قيمت الليزر الصباغي النابض في تحسين نوعية الندبات السوية تحمل الكثير من التناقض فقد بينت إحداها [٢٦٨] أن تطبيق الليزر الصباغي النابض بعد فك القطب مباشرة حقق تحسن ٦٠٪ في الندبات حيث حقق ٦٩٪ في النوعية و ٦٧٪ في الارتشاح.. بينما وجدت دراسة أخرى [٢٦٩] أن تطبيق الليزر لمرة واحدة بعد فك القطب على الجروح غير فعال من جلسة واحدة بعد ويبدو أن الفائدة تكمن في مكان ما بين ١-٣ جلسات.

أكدت بعض الدراسات أن الليزر فعال في الوقاية من تشكل الندبات الضخامية وأنه يحسن من منظر الندبة وذلك إذا طبق باكرا , إلا أنها المرة الأولى التي يطبق فيها الليزر بمفرده كعلاج متمم للجراحة وكانت النتائج مخيبة. ففي دراستنا لم يكن الليزر الصباغي النابض وحده كافيا للسيطرة على النكس بعد الجراحة لاستئصال الجدرات, مما اضطرنا مجددا لإعادة استئصال الجدرات وتحويل المرضى لعلاج أكثر فعالية. قد يعود ذلك مجددا لاختلاف الاستجابة العلاجية بين الجدرات والندبات الضخامية حيث أن كل الدراسات السابقة لم تفرق بين جدرات أو ندبات ضخامية وتناولت الندبات الباكرة مما يعني احتمال حدوث تراجع عفوي ولكوننا نعالج ندبة حادة تحتوي أعلى فعالية لمصورات الليف ولا يكفي فيها الليزر الوعائي ولا بد من إضافة عامل يثبط تكاثر مصورات الليف .

استخدمت المشاركة الثلاثية في ٣ دراسات لعلاج الجدرات والندبات الضخامية المزمنة وكانت مفيدة وفعالة أكثر من كل علاج بمفرده مع تأثيرات جانبية أقل, إلا أنها المرة الأولى التي تدرس فيها هذه المشاركة في الوقاية من النكس التالي للجراحة. كانت نتائج المجموعة الثلاثية أفضل والاستجابة أسرع والتأثيرات الجانبية أقل ويعتقد أن للمعالجة الثلاثية تأثير تآزري. يبدو أن تأثير العلاج الثلاثي تآزري حيث أن كل مادة تؤثر بآلية مختلفة. الستيروئيد مضاد التهاب ومقبض للأوعية كما يعيق تكاثر الفايبروبلاست بدرجة أقل بالتركيز المستخدم في حين تثبط 5 FU بشكل أساسي على تكاثر مصورات الليف بينما يعمل الليزر على إحداث أذية وعائية انتقائية وهكذا نؤثر على عدة عوامل متشاركة ونقلل جرعة المواد المحقونة مما يتيح الاستفادة بأقل تأثير جانبي ممكن.

ورغم أن حقن TAC أوحقن 5FU أسرع بكثير من الليزر (٨ مقابل ١٦ أسبوع) [٢٢٨] إلا أن أهم ما يقدمه لنا الليزر الصباغي النابض هو تحسين منسوج الجلد skin texture وقوامه وهذا يضيف ناحية جمالية هامة جداً للندبات. وهذا قادنا لاستنتاج أن الليزر الصباغي النابض هام كعلاج مشارك للجدرات والندبات الحادة, لكنه غير كافي بمفرده للسيطرة على ندبة جراحية حادة.

لا يزال استئصال الجدرات الكبيرة هو العلاج الأساسي إلا أن نسبة النكس العالية تتطلب علاج متمم كالضغط, الأشعة, الحقن ضمن الآفة, الآزوت, شرائط أوكسيد الزنك, وشرائح السيليكون. مهما كانت طريقة الجراحة لا بد من العلاج المتمم لتجنب النكس. تتفق جميع الدراسات تقريبا أن المعالجة الشعاعية التالية للجراحة هي الأكثر فعالية في الوقاية من النكس, ويؤخذ عليها قابلية التسرطن لاسيما عند صغار السن وفي المناطق عالية الخطورة كالعنق والصدر . وتليها بالفعالية حقن الستيروئيدات داخل حافة الجرح, حيث تصل نسبة التحسن ٨٠٪, ففي دراسة مقارنة بين الأشعة والستيروئيد بعد الجراحة كانت الأشعة أفضل لكن الكثير من الجراحين لا يزالون يتخوفون من الأورام التي يمكن أن تتلو الجراحة.

و بمراجعة الأدب الطبي, تبدي دراسة فريدمان بأن الجراحة مع حقن الستيروئيد هوأفضل علاج للجدرات الصغيرة, الجراحة والستيروئيد والضغط للجدرات متوسطة الحجم, والجراحة والتشعيع للجدرات الكبيرة [٢٧٠] .

وقد تم استخدام الستيروئيد القشري بشكل تالي للجراحة بجرعة وتركيز وطرق مختلفة,و تراوحت نسبة النكس عند استخدام تريامسينولون أسيتنويد ما بين ٠-٨٦٪.

أما استخدام الضغط التالي للجراحة فقط حقق نتائج ممتازة تراوحت ما بين ٩٠-١٠٠٪ لاسيما في جدرات الأذن, إلا أن الضغط يجب أن يطبق باستمرار ليلاً ونهاراً لمدة لا تقل عن ٦-٩ أشهر [٢٧١] وعدم المتابعة الكافية سيقود للنكس [٢٧٢] .

تحسن شرائح السيليكون من قساوة الندبة وتخفف الحكة في الندبة التالية للجراحة وهي من المعالجات المفضلة للأطفال لأنها غير مؤلمة. إلا أنها تحتاج لمدة طويلة ما بين ٦-١٢ شهر للحصول على أفضل النتائج وخلال هذه الفترة غالبا ما يترك المرضى المعالجة [١٧١].

كما ذكر حديثاً تطبيق الايميكيمود بعد الجراحة بنجاح حديثاً, إلا أنه يسبب تخريش متوسط إلى شديد بشكل تالي للتطبيق اليومي, الأمر الذي قد يقود في الحالات الشديدة إلى إيقاف العلاج عدة أيام إلى أسبوع [٢٧٣] .

رغم أن هناك الكثير من العلاجات المتممة المستخدمة بشكل تالي للجراحة إلا أننا نعتقد أن حقن المزيج من التريامسينولون أسيتنويد مع ٥- فلوروبوراسيل مع الليزر هو الأفضل لأنه سليم و آمن وفعال وغير مكلف. هذه المرة الأولى التي تدرس فيها المعالجة الثلاثية في الوقاية من النكس التالي للجراحة بنتائج ممتازة.

وللجراحة طرق كثيرة كالاستئصال التام للجدرة complete excision, أو الاستئصال داخل حدود الآفةintra-lesional excision , أو ترك الجرح للتندب بالمقصد الثاني أو استئصال اللب الليفي keloidal core excision وترك البشرة فوقه, أو استخدام الطعوم والشرائح. ولكل طريقة ما يميزها وما يؤخذ عليها. في دراستنا أجرينا استئصال داخل حدود الندبة في (٥ حالات) واستئصال تام في (٧٤ حالة) ووجدنا أن الاستئصال التام أفضل وذو نتائج جمالية أكثر قبولاً. تحدث هارفي عن الاستئصال داخل حدود الندبة intralesional excision بترك حافة رفيعة من الندبة للتحكم بالشد [٢٧٤] , وفي دراسة فرنسية عام ١٩٩٠ أجرت استئصال تام لمجموعة من الجدرات واستئصال داخل حدود الندبة واستنتجت أن الاستئصال الجزئي أفضل [٢٧٥]. تعتمد تقنية الاستئصال داخل حدود الندبة على الطبيعة البيولوجية لمصورات الليف ضمن الجدرات, تتميز مصورات الليف الجدرية بأنها ذات معدل منخفض للموت الخلوي المبرمج Apoptosis إذا ما قورنت مع مصورات الليف الطبيعية [٢٧٦] . كما يبدو أن هناك زيادة في التعبير عن المورثات المثبطة للموت الخلوي المبرمج ضمن نسيج الجدرة. وهذا الفشل في حدوث الموت الخلوي المبرمج هو السبب وراء استمرارها وإنتاج وتركيب كمية من الكولاجين أكبر مما تحتاجه عملية شفاء الجروح [٢٧٧] . إلا أن الدراسات النسجية الكيميائية أثبتت أن صانعات الليف ضمن نسيج الجدرة ليست كلها بنفس الفعالية حيث تكون تلك التي في القسم السطحي وفي العمق أقرب للطبيعي بينما تتركز الفعالية الأكبر ضمن لب الجدرة Core لذلك فإننا باستئصال الجدرة داخل حدود الآفة نزيل صانعات الليف الأكثر فعالية ونترك صانعات الليف قليلة الفعالية التي تمتلك معدل موت خلوي مبرمج أقرب للطبيعي وبذلك يكون احتمال حدوث نكس لجدرة على خط الخياطة أقل [٢٧٨] , إلا أننا لم نتوصل لنتيجة مماثلة في دراستنا إذ كانت نتائج الاستئصال التام أفضل من الاستئصال داخل حدود الندبة. والسؤال المطروح هنا إذا كانت الخلايا في المحيط الأقل فعالية تعني نكس أقل, فالخلايا السليمة حول الجدرة ستعني حتما نكس أقل من السابق, فلماذا نبدأ بالأساس بخلايا فعالة. هذا من جهة , ومن جهة أخرى يتناقض هذا الاستنتاج مع النظرية التي تقول أن الخلايا على محيط الجدرة هي الأكثر فعالية ولذلك تكون الحواف مرتفعة أكثر من المركز.

في أحدث دراسة في كوريا خضعت ٢٠ جدرة للاستئصال داخل حدود الآفة مع متابعة لمدة ٣ أشهر وكانت نسبة النكس منخفضة ١٠-١٥٪ بدون علاج متمم, إلا أنه من الواضح جداً أن فترة المتابعة قصيرة جداً ولا تعكس نسبة النكس الحقيقي. ذكرت دراسة كوزمان نتائج مماثلة لخبرتنا بأن الاستئصال التام كان أفضل من الاستئصال الجزئي [٢٧٩], كما أوضحت دراسة بريطانية أجرت الجراحة داخل حدود الآفة لبعض الجدرات والاستئصال التام لبعضها الآخر مع العلاج الشعاعي المتمم و وجدت أن الاستئصال التام أفضل وأبسط و أقل نكسا [٢٨٠] , وحالياً يتم الاستئصال التام أو داخل حدود الآفة كلّ حسب خبرته.

تناولت العديد من الدراسات أفضل طرق الجراحة [٢٨١] , حيث يمكن إغلاق الجرح بعد الاستئصال بالخياطة المباشرة, التندب بالمقصد الثاني, الطعم أوالشريحة ولكل طريقة ما يميزها وما يؤخذ عليها. يناسب الاغلاق المباشر الجدرات الصغيرة إلا أن الجدرات التي تتطلب الاستئصال غالبا ما تكون كبيرة, كما أن الخياطة على طبقة واحدة تسبب شد على الحواف مما يسبب نكس الجدرة بعد الاستئصال. يتطلب الشفاء بالمقصد الثاني فترة شفاء طويلة وقد يسبب انكماشات ويحرض النكس. تحتاج الجدرات الكبيرة لطعم أو شريحة وهنا تبدل اللون مهم وقد تتشكل جدرة إضافية في المكان المعطي. يجب أن نقوم بإعادة توجيه الخطوط الجراحية بحيث أن الجرح الجديد يكون على حوافه أقل شد ممكن لتجنب تشكل الندبات الضخامية مجدداً.يفضل فك القطب بأسرع ما يمكن كما أن الخياطة داخل الأدمة وتحت الجلد مفضلة لأن الخياطة الجلدية تترك أثر وقد تتشكل ندبات مكان دخولها, بينما وجدت دراسات أخرى أن الخيوط وحيدة الخيط **monofilament** أفضل من المجدولة وغير الممتصة أفضل من الخيوط الممتصة لأنها لا تؤمن قوة شد كافية كما أنها تحرض ارتكاس نسجي أقوى إلا أنها إذا خرجت للخارج فإن نزعها أسهل ولا تحرض جرح شديد مقارنة مع خيوط النايلون [٢٨٢] .

هناك نوعان للنكس بعد استئصال الندبات, الأول باكر يحدث خلال ٣ أشهر تالية للجراحة في هذا النوع تفعل الجراحة مصورات الليف لاسيما عندما يستمر الطور الالتهابي لفترة طويلة أكثر من شهر, والثاني متأخر يحدث ما بين ٣-٦ أشهر غالبا وهنا يتراجع الطور الالتهابي تماما إلا أن مصورات الليف تعود و تتفعل من جديد لذلك من الهام المتابعة لفترة طويلة لتحري النمطين. بعض المرضى ينكس بعد سنوات.لكننا نعتقد أن النكس البعيد جدا لا يمكن الوقاية منه ولا علاقة له بالجراحة. تؤدي الجراحة بمفردها إلى نكس بنسبة قد تصل ١٠٠٪ عند متابعة جميع الحالات لفترة كافية لذلك فإن نسبة النكس العالية بعد الجراحة تفرض ضرورة المتابعة بعد الجراحة .

اختلفت بعض الدراسات في الزمن المناسب لتطبيق العلاج المتمم حسب الطريقة, مثلاً الوقت المناسب لتطبيق الليزر بعد الجراحة غير محدد بعد إلا أن معظم الدراسات تبدأ من يوم فك القطب, بينما نبدأ بتطبيق الايميكيمود مباشرة بعد أول يوم جراحة , كما أن الأشعة تطبق خلال أول ٢٤ ساعة تالية للجراحة. فضلت بعض الدراسات حقن الستيروئيد خلال الجراحة وبعضها أجلتها إلى يوم فك القطب لتجنب حدوث تفتق في الجرح أو تأخر في الالتئام. ووجدت بعض الدراسات أن حقن الكورتيكوستيروئيد لشهر أو شهرين قبل الجراحة تحسن النتيجة و تقلل النكس, ويمكن حقن الجدرة مباشرة قبل الاستئصال بدلا من حقن الحواف لتجنب حدوث ضمور شحمي حول الجرح. في دراستنا حقنا أثناء الجراحة مباشرة بتركيز خفيف وبعد شهر من الجراحة بتركيز علاجي كامل. وكانت النتائج

جيدة دون حدوث أي حالة تأخر اندمال أو تفتق في مكان الجرح كما أننا أجلنا فك القطب لمدة ٣ أيام بعد الزمن المفترض لفك القطب في الاحوال العادية .

إن النكس التالي لأي علاج يعتمد على عوامل عامة تتعلق بالمريض, وعوامل موضعية تتعلق بالجرح والندبة. كانت النتائج التي حصلنا عليها تتوافق مع دراسة Murray [٢٨٣] حيث تتوافق معنا في أن وجود قصة عائلية سابقة للجدرات وعدة علاجات سابقة فاشلة تؤهب بشدة للنكس بعد الجراحة. بينما لم تجد دراسة أخرى [٢٨٤] فرق في النكس حسب العمر أو الجنس أو طول الجرح التالي للاستئصال.
بينت دراسة حديثة [٢٨٥] عام ٢٠٠٦ أن أكثر سن تتشكل فيها الجدرات هي ما بين ١٠–٣٠ سنة, وبالتالي هذا يتوافق مع أن أكثر فئة عمرية تنكس بعد الاستئصال هي ضمن هذه الفئة العمرية أيضاً كما أبدته دراستنا .

تتفق الكثير من الدراسات أن للتوضع التشريحي دور هام في النكس التالي للجراحة, حيث أن شحمة الأذن من أفضل المناطق للاستئصال الجراحي و أقلها نكساً إذ تراوحت نسبة النكس ما بين ٠–٣٠٪ حسب الدراسات المختلفة [٢٨٦، ٢٨٧] . في حين أثبتت دراسة كبيرة على أن الاستئصال الجراحي والعلاج المتمم بالأشعة في مناطق الشد العالي مثل الصدر هي الأكثر نكسا وتحتاج لعلاج متمم هجومي منذ البداية [٢٨٨].

من أهم نقاط ضعف الدراسات التي تتناول علاجات الجدرات والندبات الضخامية قصر فترة المتابعة, ورغم أن معظم الدراسات التي قيمت الجدرات تابعت لمدة سنة على الأكثر إلا أننا ندرك أن الجدرات قد تنكس حتى بعد عدة سنوات. إلا أن المتابعة طويلة الأمد صعبة جدا , ففي أحدث دراسة[٢٨٧] على علاج الجدرات عام ٢٠٠٩ كان ٢٠٪ من المرضى فقط متاحين للمتابعة بعد ٤ سنوات من المعالجة ولم تتبدل نسبة النكس عند هذه المجموعة التي أمكن متابعتها., ولكن هذا لا يمكن أن ينفي ازدياد معدل النكس في المجموعة التي لم تراجع وتتابع. إن طول مدة المتابعة أو قصرها سيسبب زيادة أهمية علاج معين أو الإنقاص من شأنه. تابعنا المرضى لمدة سنة كاملة بعد آخر جلسة أي لمدة ١٨ شهر على الأقل بعد الجراحة وهذا يعتبر مدة جيدة جدا لتحري النكس بعيد الأمد, حيث أوصى Darzi[٢٨٩] أن فترة المتابعة المناسبة هي سنة على الأقل.

لا بد من وضع قواعد واضحة لتحديد تقييم أي علاج, واعتماد وسيلة واحدة لتقييم نسبة التحسن حتى نتمكن من مقارنة الدراسات المختلفة بطريقة علمية وليست شخصية, فالدراسات متباينة بشدة في اعتماد طريقة معينة لتحديد نسبة التحسن أو النكس.

لا يميز الكثير ماذا يعني النكس وهنا من المهم اعتماد المعايير التي وضعها كوزمان Cosman [٢٧٩] حيث يعتبر تشكل الندبة العقيدية المجسوسة مع حكة نكساً, أما الندبة المسطحة غير الحاكة وغير المجسوسة ليست بنكس.

تم تقييم نسبة التحسن بطريقة شخصية subjective (تحسن الأعراض و الحكة) , وطريقة موضوعية Objective (تبدل حجم وارتفاع الندبة) وهذا يشكل عائقاً هاماً أمام معظم الدراسات التي شملت الجدرات والندبات الضخامية.

لم تميز معظم الدراسات بين الجدرات والندبات الضخامية . وتناولت طيفا متباينا من الندبات مما يعني إمكانية وجود تراجع عفوي, كما أن الكثير من الدراسات رجحت فيها الندبات الضخامية على الجدرات مما جعل نتائجها تبدو أفضل من نتائجنا.

شملت دراستنا الجدرات فقط, وكان التمييز الأساسي سريري في الحالات الواضحة. أما في الحالات الحدية أو غير الواضحة فقد تم إرسال العينة للتحليل النسجي. ولعل أهم ما يعوقنا عن مقارنة نتائج دراستنا مع النتائج الأخرى التي قيمت دور العلاج في الجدرات لأننا هنا ندرس ندبة بعد الاستئصال أي ندبة حادة acute scar, بعكس الندبات المزمنة التي تناولتها معظم الدراسات..

الخلاصة conclusion

رغم التقدم الهائل في دراسة لجدرات و معرفة أسبابها لاتزال المعالجة المثالية صعبة المنال ولازلنا بحاجة لدراسات أكثر لعلاج مناسب لمشكلة بأهمية و شيوع الجدرات.

قمنا بدراسة فعالية الاستئصال الجراحي للجدرات مع إضافة معالجة متممة بعد الاستئصال لتجنب النكس التالي للجراحة, وقد تبين من خلال دراستنا أن الجراحة يجب أن تحدد ببعض الحالات فقط كالجدرات على شحمة الأذن و الجدرات المعنقة و الجدرات كبيرة الحجم بينما يجب تجنبها في جدرات القص و الجدرات الفعالة الحاكة لأنه يصعب السيطرة عليها كما لا يفضل التداخل الجراحي على الندبات الصغيرة المستقرة لأننا سننقلها من حالة الاستقرار لحالة الفعالية مجدداً. يجب تأجيل الجراحة حتى يتم استقرار الجدرة لتقليل نسبة النكس و في جميع الحالات لابد من استخدام المعالجات المتممة الفعالة لتجنب النكس المؤكد بعد الرض الجراحي.

لا تكفي أن تكون المعالجة المتممة فعالة في علاج الجدرات حتى تكون فعالة في الوقاية من النكس حيث أن النكس بعد الجراحة يشكل حالة فعالة شديدة الاستثارة للخلايا المصورة لليف ولا بد من دراسة و تقييم أي طريقة قبل اعتمادها. أو القرار بفعاليتها.

إن وجود قصة عائلية للجدرات و عدة معالجات سابقة فاشلة سابقة و فترة الشباب و ما حول البلوغ من العوامل الإنذارية التي تنبئ بنسبة نكس عالية بعد الجراحة بينما لا يؤثر جنس المريض على النكس.
أفضل طرق الاستئصال هو الاستئصال التام المباشر للجدرة مع الخياطة المباشرة للجلد على طبقة واحدة بخيوط غير ممتصة. يحدد استخدام الخياطة تحت الجلد بخيوط قابلة للامتصاص بحالات الاستئصال الواسع الذي يترافق مع شد كبير على حواف الجرح بحيث يكون وجود هذه الخيوط كعامل مخفف للشد أقل ضرراً من الخياطة المباشرة فقط و المترافقة مع شد الحواف. وهنا يفضل اللجوء لوسائل أخرى مثل الموسعات الجلدية أو الطعوم الجلدية لتخفيفي هذا الشد. لا تحبذ الطعوم الجلدية لأنها توسع رقعة الجدرة و تخلق جدرة ثانية في مكان الاستئصال و لم تنجح إلا على شحمة الأذن والتي تعتبر حالة استثنائية في الجدرات. كانت المعالجات الثلاث فعالة إلا أن المعالجة الثلاثية كانت الأكثر فعالية و الأقل نكساً على المدى البعيد و يوصى بها. بلغ متوسط عدد الجلسات ٦,٧ جلسة للسيطرة التامة على الأعراض ولا بد من المتابعة طويلة المدى لاحتمال النكس قائم حتى بعد سنتين من الجراحة. كانت أقل نسبة نكس عند الوصول للتسطح التام قبل إيقاف الحقن.

اقتصرت دراستنا على ٣ مجموعات فقط . TAC لوحده علاج فعال و مثبت للجدرات كما أنه قد درس ملياً في المعالجة و الوقاية من النكس بعد الجراحة. يؤخذ عليه نسبة الضمور الجلدي و توسع الشعريات و التصبغ الجلدي التالي للمعالجة.

المجموعة الثانية هي مجموعة حقن 5-FU أسبوعياً و TAC شهرياً و هي من الطرق الحديثة للمعالجة و رغم أنها قد درست للمعالجة المحافظة و كانت فعالة إلا أنها المرة الأولى التي تستخدم للمعالجة المتممة للجراحة. المجموعة الثالثة هي مجموعة المعالجة الثلاثية وهي أيضاً من الطرق الحديثة تناولتها ثلاث دراسات لعلاج الندبات بشكل محافظ إلا أنها أيضا المرة الأولى التي تستخدم للوقاية من النكس بعد الجراحة.

كانت النتائج جيدة في المجموعات الثلاث و كلها كانت فعالة في التخفيف من نسبة النكس بعد الجراحة بصورة هامة. يبدو أن التأثير الأساسي للستيروئيد المحقون بينما يساهم ٥-فلورويوراسيل في خفض كمية الستيروئيد المحقون و بالتالي تأثيرات جانبية أقل كما أن فعاليته تضاف بشكل تآزري مع الستيروئيد لاسيما أنه يعمل كمثبط لتكاثر مصورات الليف بشكل مستقل عن عمل الستيروئيد, إلا أنه لوحده لم يكن كافياً.

أما عن المعالجة الثلاثية فقد حققت تحسناً مماثلاً إلا أن الليزر الصباغي لنابض يفيد في تحسين نوعية الجلد و ملمسه و يخفف من الحمامى و يضيف تأثيراً تآزرياً للعلاجين السابقين.
كانت التأثيرات الجانبية أكبر بكثير في مجموعة حقن الستيروئيد بينما انخفضت بصورة ملحوظة في المجموعات المتشاركة. لم يحقق مزج 5-FU مع TAC أو إضافة PDL إلى تحسن في الألم المرافق للحقن. ذكرت بعض الدراسات أن الألم المرافق لحقن 5FU شديد و أنه يتحسن بإضافة TAC, إلا أننا وجدنا أن الألم ناجم عن الحقن ولم يكن أكبر من الألم المرافق لحقن 5-FU لوحده و أمكنت السيطرة عليه بالتبريد قبل الحقن.

بتحليل النتائج نجد أن نسبة التحسن أفضل بكثير في المجموعة الثلاثية حيث أن ١٦ من ٢١ مريضاً حققوا تسطحاً تاماً بالجدرة مقابل ٥ من ٢١ حدث نكس بسيط جداً بينما لم تسجل أي حالة نكس متوسط أو شديد فس هذه المجموعة يعود هذا للتأثير التراكمي و التآزري للطرق الثلاثة حيث يعمل كل منها بطريقة مختلفة و نحصل على أحسن نسبة تحسن و أقل نسبة نكس.

التوصيات

- الوقاية خير من المعالجة و هذا ينطبق على الأمراض التي لها علاج فعال, ويصبح ضرورة حيوية في الحالات صعبة العلاج كالجدرات و الندبات الضخامية.
- تكمن الوقاية في علاج حب الشباب بشكل فعال و بالطريق الفموي عند المؤهبين و تجنب الجراحات التجميلية غير الضرورية و مراجعة طبيب الجلد عند التعرض لرض حاد على الجلد لتطبيق الطرق السليمة للعناية بالجروح و تجنب تشكل الندبات.
- تجنب العلاج الجراحي للجدرات إلا في بعض الحالات الانتقائية .
- عدم اللجوء للجراحة في الحالات التي لا يلتزم فيها المريض بالمتابعة.
- العلاج المتمم بعد الجراحة أساسي جداً.
- استخدام الخيوط غير الممتصة, تقليل الشد ما أمكن, تقليل الرض أثناء الجراحة, يساعد في الحد من النكس.
- البدء بالعالجة الباكرة بعد ٤ أسابيع من الجراحة هام جداً و عدم الانتظار لحدوث النكس الشديد.
- لاتزال الستيروئيدات القشرية العلاج لأكثر فعالية في علاج الجدرات رغم كل التطورات التي سجلت في علاج الجدرات و الندبات الضخامية إلا أن المشاركة تقلل جرعة الستيروئيد المستخدم فتقلل من تأثيراته السلبية على الجلد كضمور الجلد و توسع الشعريات و التي قد تصل لدرجة مشوهة, وتزيد الفعالية بسبب التأثير التآزري على مصورات الليف.
- المشاركة الثلاثية فعالة جداً كعلاج محافظ أو علاج متمم تالي للجراحة و يعتبر حالياً من أفضل الطرق لمتابعة الجدرات و تدبيرها.
- هناك حالات لا يمكن السيطرة عليها بعد الجراحة وهنا لابد من اتخاذ وسائل و تدابير صارمة.
- المتابعة طويلة الأمد لمدة سنة على الأقل هامة جداً قبل الحكم على عدم نكس الجدرات.
- عند علاج الجدرات لابد من الوصول للتسطح التام لضمان أقل نسبة من النكس.
- يفضل تجنب الطعوم الجلدية كاملة السماكة و جزئية السماكة لأننا نوسع رقعة الإصابة
- مريض الجدرات هو مريض غير جراحي و يجب التعامل معه بحذر شديد.
- رغم أن هناك مؤشرات تدل على نسبة النكس إلا أن هناك حالات من النكس الشديد الذي لا يمكن توقعه أو التكهن به.

من هذه المؤشرات:

- الجدرات على القص
- الجدرات الفعالة (الحمراء و الحاكة)
- الجدرات الباكرة (أقل من سنة على تشكلها)
- الجدرات عند المؤهبين عائلياً و عند اليافعين و الشبان صغار السن.

Keloids: Therapeutic Approach

Abstrarct

Background

Keloids and hypertrophic scars are characterized by an uncontrolled synthesis of dermal collagen and may present significant clinical problems. Although the basis of their formation has not been fully delineated, an imbalance of matrix degradation and collagen biosynthesis resulting in excess accumulation of collagen in the wound has been postulated to be the primary biochemical features of these skin lesions.

This fibrous tissue grows beyond the initial wound margin, without regression. The exact pathogenesis of keloid formation is unclear. Darker skin types are affected more frequently than lighter skin types, suggesting a genetic component. Dominant and recessive models of inheritance have been described. Keloids are more likely to form when there is foreign material, infection, or high skin tension present at the site of tissue injury in patients who are susceptible to keloids. Keloids most commonly occur between the ages of 10 and 30 years and are rarely seen in infants or older persons. Keloids are typically asymptomatic but can be painful or itchy. Most patients seek treatment because of cosmetic concerns. Dermatology nurses and staff are key players in identifying and preventing keloids. Diagnosing keloids is often not challenging; however, treating them can be challenging.

The treatment of keloids is often quite frustrating, with recurrence the rule rather than the exception. Several new therapeutic treatment strategies are being studied and developed.

Occlusive dressings, IL corticosteroids, cryosurgery, excision, radiation, laser, interferon therapy, 5-fluorouracil, bleomycin, retinoic acid, imiquimod, tacrolimus, and botulinum toxin have been used to treat keloids. The use of many of these treatments is off-label and has not been studied in randomized clinical trials. Some recent studies have demonstrated benefit from imiquimod 5% cream and 5-fluorouracil. Other therapies aimed at decreasing collagen synthesis include vascular endothelial growth factor inhibitors, photodynamic therapy, transforming growth factor-beta 3, tumor necrosis factor-alpha inhibitors, and recombinant human interleukin, all currently being studied for use in treating keloids.

The efficacy of corticosteroids injections in the treatment of keloids and hypertrophic scars has been well established. It remains the first line and the most popular treatment modality in spite of the large recent advances in the keloidal treatment. Corticosteroids are known to inhibit collagen synthesis and possess anti-inflammatory properties. Adverse sequelae like hypo or depigmentation, telangiectasia and atrophy are seen in at least 20% of cases.

After its proven safety and effectiveness in glaucoma treatment, 5-fluorouracil was evaluated for treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids . This drug has been shown to inhibit fibroblast proliferation in tissue culture and is believed to reduce postoperative scarring by decreasing fibroblast proliferation. Its injection is quite painful and multiple sessions are required to achieve complete flattening of the lesions at an interval of 1-2 weeks. The side effects seen with 5-FU injection are pain and stinging, blackish discoloration, purpura at

injection site, and occasionally superficial ulceration. No systemic toxicity was reported.

The use of pulsed dye laser in the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids has been well documented since 1993. PDL helps to destroy the blood vessels supplying the keloid, thereby disrupting the stimulus from endothelial cells and fibroblasts, which release various growth factors in scars. The most commonly experienced side-effects are post-operative purpura and swelling of treated skin.

Keloids excision should be restricted to some cases, with post-operative treatments. The recurrence rate is 50-100% after surgery alone. Many treatments are mentioned to reduce the recurrence rate like corticosteroid before, during, and after surgical excision, radiation, 5-flourouracil injection, bleomycin injection, pressure bands, silicone sheets and cushion, imiquimod cr, as well as onion extracts.

Objective*:*

our study aimed to:

1- evaluate the efficacy of TAC injection alone, TAC injection along with 5-fluorouracil injection, and the combination of TAC+5 FU+ PDL in the prevention of recurrence after keloid excision.
2- To dertermine the criteria of the keloids which are proper for surgical excision.
3- To put a therapeutic and timing schedule for prevention recurrence.
4- To determine the best surgical techniques which may reduce the likelihood of recurrence.

Patients and methods

Our study was a clinical, prospective, case control, comparative study that contained 89 patients primarily, of which 79 patients have completed all the period of treating and following up which lasted for 18 months at least. The study sample was composed of patients meeting the inclusion criteria. Informed consent included advising the patient regarding the necessity of the following up treatments after surgery. The study protocol conformed to the guidelines of 1975 Declaration of Helsinki, and was performed in the Department of Dermatology and Veneriology, Damascus, Syria.

Inclusion criteria:

1- keloids with suitable size, not less than 3 cm in length to be suitable for excision, and not more than 15 cm to be suitable for injection.
2- Keloids older than 1 year or more.
3- Keloids that are located on cosmetically important locations.
4- Keloids that cause important functional impairment, like those on articules, peri eyes or pei mouth, and on the limbs that restrict growth or movement.
5- Ear lobe keloids
6- Peduncle keloids.
7- Failure of all conservation treatments and the desire to excise after being aware of the recurrence risk.
8- All the pathologic causes are acceptable.
9- All the locations are acceptable.

All the previous treatments were ceased for 3months at least before excision , and we exclude children under 12 years old, pregnant and

lactation women, as well as those with liver or kidney impairment function.

All the keloids were excised surgically, then the patients were divided into 3 groups:

Group I: TAC injection Intralesionally (IL).

Group II: TAC+5-FU IL.

Group III: TAC+5 FU IL, combined with PDL.

The excision technique:

The keloids were total excised in 74 patients, while it was subtotal excised in the rest 5 cases.

The skin was closed directly using non absorbable simple interrupted sutures

A one-layer closure was enough in 54 cases, while the other 25 cases have a subcutaneous suturing using absorbable sutures.

We could perform the primary closure in 63 cases, while a tissue expander was necessary in 7 cases, and skin grafting in 4 cases.

The post operative treatment:

Group I (TAC, IL)

We injected TAC 10 mg/ml in the edges of the surgical wound during the surgical excision, then we injected monthly for a number of session depending on the recurrence and response till a complete flattening of the scar. We started 4 months after excision.

Group II (TAC+5 FU, IL)

We injected a combination of TAC 8 mg/ml with 5 flourouracil 40 mg/ml in the edges of the surgical wound during the surgical

excision, then we injected this combination monthly for a number of session depending on the recurrence and response till a complete flattening of the scar. (we maid this combination through mixing 1 ml of TAC 40 mg/ml with 4 ml of 5 FU 50 mg/ml together). We started 4 months after excision.

Group III (TAC+ 5 FU ,IL with PDL)

We injected a combination of TAC 8 mg/ml with 5 flourouracil 40 mg/ml in the edges of the surgical wound during the surgical excision, then we injected this combination monthly with Pulsed Dye laser (PDL) treatment 30 minutes after the injection . the sessions were repeated monthly till the complete flattening of the scar. We started 4 months after excision.

A 3-ml Luer lock syringe with a 25-gauge 1.5-inch needle was used. For most of the scars, the medication was distributed evenly throughout the scar or the healing incision .

The total dose varied according to the size of the surgical scar as well as the degree of recurrence, but it did not exceed 2.5 ml of the combination in each session, (20 mg of TAC, and 100 mg of 5-FU). Using ice pads were enough to control the pain associated with injection. We did not use any anesthesia with the injection solution.

We performed CBC, liver function tests, kidney function tests before the 1st session and after each session in Group II,III for monitoring 5-FU systemic effects. We also monitored the blood sugar and blood pressure, ask for hirsuitism and acne in all groups to evaluate the systemic steroid side effects.

All patients were followed up for 12 months after the last session, and we could follow up 28 patients for 18 moths after ceasing the injection sessions, to evaluate the far results and recurrence rate.

The control Group

It contains 27 patients with a past history of keloids who have a keloid excison without any treatment thereafter, or who had a surgery for another proplem .

Results Evaluation:

The scar was evaluated for its height, length, width, pliability, erythema ,and the symptoms like pruritis, tenderness, and pain.

The erythema and pruritis were divided to 4 degree scale , ranging from 0 (no erythema, no pruritice) to 4 (very severe erythema, very severe prutitice).

All the surgical scars are evaluated monthly, and the recuurence were evaluated bye 3 blinded separated observers. The recuurence was considered as the follows:

Grade I : normal scar, is not considered as hypertrophic scar or keloid.

Grade II: mild recurrence. The scar is slight pink (score I), restricted with the surgical line, palpable, not exceeding 2 mm in height and 5 mm in width.

Grade III: moderate recurrence. The scar is pink (score II), restricted to the surgical line, palpable, not exceeding 5 mm in height , and between 5-10 mm in width.

Grade IV: severe recurrence. The scar is red (score III), with severe pruritus (score III),, between 10-20 mm in width and 5-10 mm in height, rapidly evolved during the first 2 months after surgery.

Grade V: very severe recurrence. The scar is purple red (score IV), with very severe pruritus (score IV), more than 20 mm in width and more than 10 mm in height, rapidly evolved during the first 1 month after surgery.

Allthe scars were assessed depending on the previous grading in the 1st month after surgical excision and in the 6th month after surgical excision.

Statistical study:

Standard two tailed, paired *p* test analysis were performed to compare means at each follow-up visit with the baseline. One way analysis of variance and chi-square tests were performed to compare between our study and the other studies. All statistical tests were two-tailed with a significant level of 0.05 ($p< 0,05$).

Results

Baseline Characteristics

89 patients who achieved the inclusion criteria were enrolled into the study and had s surgical excision for their keloid. 79 of them completed the 4 week-interval sessions for a total of 6 sessions at least with 12 month follow up after last session . 63 patients were females (79,8 %). Mean age of the patients was 27 years (range from 13 years till 45 years), and the mean duration of the treated lesions was 29 months (range from

24 to 56 months). The site of distribution was as follows: 47 lesions (55,7 %) on the trunk; 5 lesions (6,3 %) on the face, 13 lesions on the neck (16,5%) , 7 lesions on the ear lobe (8,9%) ; 7 lesions (8,9 %) on the extremities. The type of scars treated included acne scars (38 lesions, 48,1 %); surgical scars (14 lesions, 17,7 %); traumatic scars (12 lesions, 15,2 %);ear piercing (7 lesions, 8,9%), BCG vaccination (2 lesions, 2.5%), and spontaneous scars (6 lesions, 7,6 %). There were no burn scars, and we considered the scars that followed the contractures repair after burns as a surgical scars only.

Results:

All the 79 patients underwent a surgical excision for their keloids, and the surgical newly formed scars were assessed in the 1th and 7th month after excision to evaluate the near recurrence, and for 12 months after the last session to evaluate the far recurrence.

After 6 sessions of the post operative treatment: 63 patients (79,8%) had a complete flattening of the surgical scar After an average of 6.7 session . 4 pateints (5,1%) ceased the sessions before getting a complete flattening for a result satisfaction, 5 patients were lost after the 6 session, and 7 patients (8,9%) had a severe recurrences that were not responding shifted to other treatment s modalities.

After a complete 12 months after the last session (18 months at least post operative), 47 patient out of the 63 who achieved a complete flatenning were followed up . 85,1% needed no additional sessions and continued having flat scars, 14,9% showed recurrence on the external edge of the scar and needed additional sessions. All the patients who ceased thier treatments before getting a complete flatting had some

degree of recurrence that needed additional sessions during the long term following up.

We reported a recurrence rate of 41,8% after 6 months, most of which is mild (Grade I and II), compared with a 96,3% in the control group. We studied the role of many factors on the recurrence rate after surgery , and we found that the most important factors are the maturity of the scar, the location of the scar, and the age of the patient. The more mature the scar is, the less recurrence will be. The age between 10-30 years old had the most severe recurrences (100% of the Grade IV and V were confined to this age group) when compared with the older ages, as well as the sternum had the highest recurrence rate with 38% of cases with Grade V recurrence rate .the ear lobe is the best site to be excised as we could controlled all the cases without any recurrence after the 6 session-following up. It seems that there is no relation between the sex of he patient and the size of the keloid with the recurrence rate after surgical excision. There was a prognostic value between both familial tendency to form keloids and the recurrence after surgery (93,5% of the non familial cases without recurrence after the 6^{th} session versus 6,5 of the familial cases). It seemed that the previous multiple non responding treatments had a similar prognostic value. The keloids that do not respond to previously applied treatments is more refractory to the post operative treatments and are borne to recurrence more. The duration of the treated keloid had a role during the effect of its maturity. We noticed that the skin type could play a role in the response ,but as our study contained only type III and IV, we could not study the exact influence of the slin type on the recurrence rate.

The surgical techniques had a great influence on the final results and recurrence rate. The intralesional excision had no more advantage on the complete excision in our study, and more over, it leaded to a higher recurrence rate and more severe grade when compared with the totally excised scars. The subcutaneous absorbable sutures leaded also to more recurrences that the non absorbable simple cutaneous sutures. Skin grafts were very acceptable on the ear lobe while the recurrence in both the donor and received sites were problematic in other locations especially on the chest. We used tissue expanders in 7 cases with good results.

The combination therapy (TAC+5 FU, IL with PDL) proved to have the best results with the lowest side effects. We achieved 76,2% without recurrence, 23,8% with Grade I recurrence, with no more severe recurrence in this group. TAC injection alone had the same results as the combination of TAC with 5 FU, but with less side effects.

We started treating small group (4 patients) with PDL alone on the surgical scar starting 4 months after surgery, but the results were disappointing with very severe recurrence. Another 6 pateints were treated with 5 FU injections alone after surgery on a monthly intervals with similar severe recurrence. The small study group could not allow us to conclude the inefficacy of these both treatment modalities in the post operative following up therapy, but the fact that the same patients achieved great improvement when they were shifted to combined therapy let us conclude that either injection of 5 FU alone or PDL alone is not sufficient to control the recurrence after surgery though they have successful results in the keloidal treatment.

Side effects:

During the study, no laboratory abnormalities, or alteration in blood suger or blood pressure were detected in all the treated subjects. Mild to moderate discomfort or pain described during injection was noted in 100% of patients. There was no difference between inject TAC alone or the mixture of TAC+5 FU. No topical anesthesia was needed and using cold pads before injection was quit enough to relief pain. The inject of TAC alone (group I) was the most troublesome. Skin atrophy was noted in all cases of Group I versus 12,1% in group II and 14,3% in group III. As well as telangectasia noticed in 84% with TAC alone versus 15,15% in group II and 4,8% in group III. On the other hand hyperpigmentation was noted more frequently in the combined groups (24,2% in Group II, 33,3% in group III) if compared with TAC injection alone which accompanied with hyperpigmentation in 8% only, and this is due to the role of 5 FU in stimulate the melanocytes.

Following up

After a complete 12 month after cease sessions, a complete flattening in the surgical scar was achieved and maintained in 40% of group I, 60,6% in Group II, and 76,2% in Group III. The long term results are best in the combined therapy (group II and III), with no significantly difference between them, but the skin texture and paient compliance was better when PDL was added.

Conclusion

Our experience in use of combination of 5-fluorouracil to suppress fibroblast activity, corticosteroids to suppress inflammation as well as fibroblast activity, and pulsed dye laser therapy to suppress angiogenesis and endothelial cell growth factor. This combination which was proved to

be successful approach to treatment keloids, may be the most effective, acceptable, and safe approach to prevent recurrence after surgery . this combination may also be a good choice to prevent keloid formation when surgery is needed in the keloid borne patients. Surgerical excision is no more contraindicated in patients with keloids, and it could be the best approach in some special cases but with following up treatments.

References

1- On Traumatic Keloid of the Median Nerve, with Observations upon the Absorption of Silk Sutures. Kiliani OG. Ann Surg. 1901 Jan;33(1):13-22.

2- Massive Keloid of Face and Hands Massive Keloid of Face and Hands. Porter CA. Ann Surg. 1909 Jul;50(1):332-5.

3- FOUAD EL ARINI A.Keloids; review with an aetiological study. J Egypt Med Assoc. 1948 Sep;31(9):747-60.

4- Davies DM. Plastic and reconstructive surgery scars, hypertrophic scars and keloids. BMJ 1985; 290: 1056-9.

5- Rockwell WB, Cohen IK, Ehrlich HP. Keloids and hypertrophic scars: A comprehensive review. Plast Reconstr Surg 1989; 84: 827-37.

6- Datubo-Brown DD. Keloids: a review of the literature. Br J Plast Surg. 1990;43:70-77.

7- Bhawan J, Koh HK. Tumours of the skin. In: Moschella SL, Hurley HJ, eds. Dermatology, 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992: 1721–808.

8- Munro KJG. Treatment of hypertrophic and keloid scars. J Wound Care. 1995;4:243-245.

9- English RS, Shenefelt PD. Keloids and hypertrophic scars. Dermatol Surg 1999; 25: 631-8.

10- Shaffer JJ, Taylor SC, Cook-Bolden F. Keloidal scars: A review with a critical look at therapeutic options. J Am Acad Dermatol. 2002;46(2):S63-S97.

11- Meenakshi J ,et al. Keloid and hypertrophic scars: A review. Indian Journal Plastic Surg 2005; 38: 175-9.

12- Slemp AE, Kirschner RE. Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management. Curr Opin Pediatr. 2006 Aug;18(4):396-402.

13- Mofikoya BO, Adeyemo WL, Abdus-salam AA. Keloid and hypertrophic scars: a review of recent developments in pathogenesis and management. Nig Q J Hosp Med. 2007 Oct-Dec;17(4):134-9.

14- Wolfram D, Tzankov A, Pülzl P, Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids--a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. Dermatol Surg. 2009 Feb;35(2):171-81.

15- Köse, Osman (O); Waseem, Ahmad (A); Keloids and Hypertrophic Scars: Are They Two Different Sides of the Same Coin? Dermatologic Surgery, 2007.

16- ischer CW, Brody GS. Structure of the collagen nodule from hypertrophic scars and keloids. Scan Electron Microsc. 1981;371-6.

17- Blackburn WR, Cosman B. Histologic basis of keloid and hypertrophic scar differentiation. Clinicopathologic correlation. Arch Pathol. Jul 1966;82(1):65-71.

18- J. A. A. Hunter, J. B. Finlay. Scanning electron microscopy of normal human scar tissue and keloids .British Journal of Surgery.Volume 63 Issue 10, Pages 826 – 830

19- Kemble JV. Scanning electronmicroscopy of hypertrophic and keloid scar.Postgrad Med J. 1976 Apr;52(606):219-21.

20- Alexander G. Marneros; James E. Clinical Genetics of Familial Keloids. Arch Dermatol. 2001;137:1429-1434.

21- Bloom D. Heredity of keloids; review of the literature and report of a family with multiple keloids in five generations. N Y State J Med. Feb 15 1956;56(4):511-9.

22- Kurwa AR. Rubenstien Taybi syndrome and spontaneous keloids. Clin Exp Dermatol: 1978,4,251-254.

23- Akintewe TA. Sceroderma presenting with multiple keloids. Br Med J 1985,291:498-499.

24- Crockett DJ. Region keloid susceptibility. Br J Plast Surg. Jul 1964;17:245-53.

25- Fox H. Observations on skin diseases in the negro. J Cutan Dis. 1908;28:67-79.

26- Ardeshir Bayat et al. 'Aggressive keloid': a severe variant of familial keloid scarring. J R Soc Med 2003;96:554-555.

27- Warwick DJ, Dickson WA. Keloid of the penis after circumcision. Postgrad Med J. 1993 Mar;69(809):236-7.

28- J M Risco, A Huaman, and S R Antonios.A case of corneal keloid: clinical, surgical, pathological, and ultrastructural characteristics.Br J Ophthalmol. 1994 July; 78(7): 568–571.

29- Vanathi M, Panda A, Kai S, Sen S.Corneal keloids. Ocul Surf. 2008 Oct;6(4):186-98.

30- Mejía LF, Acosta C, Santamaría JP. Clinical, surgical, and histopathologic characteristics of corneal keloid. Cornea. 2001 May;20(4):421-4.

31- hashimoto K. Linar focal elastosis : keloidal repair of striae dintensae. J Am Acad Dermatol 1998,39:309-13.

32- Omar A Ahmad. Keloids scar arising in stria caused by bra straps. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2009

33- Murakami, M; Ogawa, R; Nishikawa, M; Hyakusoku, H.A Rare Case of Hypertrophic Scar on the Scalp.Plastic and Reconstructive Surgery: January 2006 - Volume 117 - Issue 1 - pp 321-322.

34- Pranteda et al. Bullous keloid: a distinct entity? Br J Dermatol 2001;141,375-377.

35- Fox H. Observations on skin diseases in the negro. J Cutan Dis. 1908;28:67-79.

36- Kaposi M. Über die sogenannte Framboesia und mehrere andere Arten von papillären Neubildungen der Haut. Arch Dermatol Syphilol. 1869;1:382-423.

37- Kaposi M. Pathology and Treatment of Diseases of the Skin for Practitioners and Students. New York, NY: William Wood & Co; 1895.

38- Goette D, Berger T. Acne keloidalis nuchae. Int J Dermatol. 1987;26:442-449.

39- Cosman B, Wolff M. Acne keloidalis. Plast Reconstr Surg. 1972;50:25-30.

40- Hollander L. Treatment of folliculitis keloidalis chronica nuchae (acne keloid). Arch Dermatol. 1951;64:639-640.

41- Adamson HG. Dermatitis papillaris capillitii (Kaposi): acne keloid. Br J Dermatol. 1914;26:69-83.

42- Kenny JA. Dermatoses common in blacks. Postgrad Med. 1977;61:122-127.

43- Herzberg AJ, Dinehart SM, Kerns BJ, Pollack SV. Acne keloidalis: transverse microscopy, immunohistochemistry, and electron microscopy. Am J Dermatopathol. 1990;12:109-121.

44- Dinehart SM, Herzberg AJ, Kerns BJ, et al. Acne keloidalis: a review. J Dermatol Surg Oncol. 1989;15:642-647.

45- Smith JD, Odom RB. Pseudofolliculitis capitis. Arch Dermatol. 1977;113:328-329.

46- Halder RM. Hair and scalp disorders in blacks. Cutis. 1983;32:378-380.

47- Glenn MJ, Bennett RG, Kelly AP. Acne keloidalis nuchae: treatment with excision and second-intention healing. J Am Acad Dermatol. 1995;33:243-246.

48- Greer KE, Harman LE. Giant folliculitis keloidalis. Va Med Mon. 1976;103:427-430.

49- Malherbe WDF. Sycosis nuchae and its surgical treatment. Plast Reconstr Surg. 1971;47:269-271.

50- Kantor GR, Ratz JL, Wheeland RG. Treatment of acne keloidalis nuchae with carbon dioxide laser. J Am Acad Dermatol. 1986;14:263-267.

51- Kanthak FF, Cullen ML. Skin graft in the treatment of chronic furunculosis of the posterior surface of the neck (folliculitis keloidalis). South Med J. 1951;49:1154-1157.

52- Malherbe WDF. Dermatome dermaplaning and sycosis nuchal excision. Clin Plast Surg. 1977;4:289-296.

53- Vasily DB, Breen PC, Miller OF. Acne keloidalis nuchae: report and treatment of a severe case. J Dermatol Surg Oncol. 1979;5:228-230.

54- Lee JY, Should excised keloid scars be sent for routine histologic analysis?. Ann Plast Surg. 2008 Jun;60(6):724.

55- Ramos ML, Gragnani A, Ferreira LM . Is there an ideal animal model to study hypertrophic scarring? J Burn Care Res. 2008 Mar-Apr;29(2):363-8.

56- Zhu KQ, Engrav LH, Gibran NS, Cole JK The female, red Duroc pig as an animal model of hypertrophic scarring and the potential role of the cones of skin. Burns. 2003 Nov;29(7):649-64

57- Butler PD, Ly DP, Longaker MT, Yang GP. Use of organotypic coculture to study keloid biology. Am J Surg. 2008 Feb;195(2):144-8.

58- Torkian BA, Yeh AT, Engel R, Sun CH, Tromberg BJ, Wong BJ. Modeling aberrant wound healing using tissue-engineered skin constructs and multiphoton microscopy. Arch Facial Plast Surg. May-Jun 2004;6(3):180-7.

59- El-Zawahry MB, Abdel El-Hameed El-Cheweikh HM. Ultrasound biomicroscopy in the diagnosis of skin diseases. Eur J Dermatol. 2007 Nov-Dec;17(6):469-75. Epub 2007 Oct 19.

60- Taylor B, McGrouther DA, Bayat A. Use of a non-contact 3D digitiser to measure the volume of keloid scars: a useful tool for scar assessment. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2007;60(1):87-94. Epub 2006 Jun 12.

61- Sbeity, Zaher MD; Palmiero, Pat-Michael MD. Noncontact In Vivo Scanning Laser Microscopy of Filtering Blebs. Journal of Glaucoma: August 2009 - Volume 18 - Issue 6 - pp 479-483

62- Yang GP, Lim IJ, Phan TT, Lorenz HP, Longaker MT. From scarless fetal wounds to keloids: molecular studies in wound healing. Wound Repair Regen. Nov-Dec 2003;11(6):411-8.

63- Riquet FB, Lai WF, Birkhead JR, Suen LF, Karsenty G, Goldring MB. Suppression of type I collagen gene expression by prostaglandins in fibroblasts is mediated at the transcriptional level. Mol Med. Aug 2000;6(8):705-19.

64- Russell SB, Trupin KM, Rodriguez-Eaton S, Russell JD, Trupin JS. Reduced growth-factor requirement of keloid-derived fibroblasts may account for tumor growth. Proc Natl Acad Sci U S A. Jan 1988;85(2):587-91.

65- Roberts AB. Transforming growth factor-beta: activity and efficacy in animal models of wound healing. Wound Repair Regen. Oct-Dec 1995;3(4):408-18.

66- Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM, Kauffman CL, Davison SP. Keloid pathogenesis and treatment. Plast Reconstr Surg. Jan 2006;117(1):286-300.

67- Alhady SM, Sivanantharajah K. Keloids in various races. A review of 175 cases. Plast Reconstr Surg. Dec 1969;44(6):564-6.

68- Bran GM, Goessler UR, Hormann K, Riedel F, Sadick H. Keloids: current concepts of pathogenesis (review). Int J Mol Med. 2009 Sep;24(3):283-93.

69- Buszman E, Wrzesniok D, Surazynski A, Palka J, Moleda K. Effect of melanin on netilmicin-induced inhibition of collagen biosynthesis in human skin fibroblasts. Bioorg Med Chem. Dec 15 2006;14(24):8155-61.

70- Wrzesniok D, Buszman E, Karna E, Nawrat P, Palka J. Melanin potentiates gentamicin-induced inhibition of collagen biosynthesis in human skin fibroblasts. Eur J Pharmacol. Jun 20 2002;446(1-3):7-13.

71- Moustafa MF, Abdel-Fattah MA, Abdel-Fattah DC Presumptive evidence of the effect of pregnancy estrogens on keloid growth. Case report. Plast Reconstr Surg. 1975 Oct;56(4):450-3

72- Naim R, Naumann A, Barnes J. Transforming growth factor-beta1-antisense modulates the expression of hepatocyte growth factor/scatter factor in keloid fibroblast cell culture. Aesthetic Plast Surg. 2008 Mar;32(2):346-52.

73- Ghassan M. Saed, Analysis of p53 Gene Mutations in Keloids Using Polymerase Chain Reaction–Based Single-Strand Conformational Polymorphism and DNA Sequencing. Arch Dermatol. 1998;134:963-967.

74- Chodon et al.Keloid-Derived Fibroblasts Are Refractory to Fas-Mediated Apoptosis and Neutralization of Autocrine Transforming Growth Factor-{beta}1 Can Abrogate this Resistance. Am. J. Pathol. 2000;157:1661-1669.

75- Gasparro . p53 in Dermatology. Arch Dermatol 1998;134:1029-1032.

76- M Babu, R Diegelmann, and N Oliver. Fibronectin is overproduced by keloid fibroblasts during abnormal wound healing. Mol Cell Biol. 1989 April; 9(4): 1642–1650.

77- Wang Q, Nie FF, Zhao X, Qin ZL. The expression of periostin in hyperplasic scars and the relations to TGF-beta1 and its receptors. Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi. 2007 May;23(3):229-32.

78- , Braune AS, Porto LC, Desmoulière A, Costa AM. Fibrillin-1 and elastin are differentially expressed in hypertrophic scars and keloids. Wound Repair Regen. 2004 Mar-Apr;12(2):169-74.

79- Zhang G, Jiang JJ, Luo SJ, Tang SM, Liang J, Yu Q. The relationship between RUNX3 gene mutation and keloid. Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi. 2008 May;24(3):224-7.

80- Lu, Feng M.D., Ph.D.; Gao, Jianhua M.D., Ph.D.; Ogawa, Rei M.D., Ph.D. Fas-Mediated Apoptotic Signal Transduction in Keloid and Hypertrophic Scar. Plastic and Reconstructive Surgery: May 2007 - Volume 119 - Issue 6 - pp 1714-172.

81- FENG LU ; JIANHUA GAO ; OGAWA Rei. Biological differences between fibroblasts derived from peripheral and central areas of keloid tissues. Plastic and reconstructive surgery 2007, vol. 120, no3, pp. 625-630 .

82- Saed GM, Ladin D, Olson J, Han X, Hou Z, Fivenson D. Analysis of p53 gene mutations in keloids using polymerase chain reaction-based single-strand conformational polymorphism and DNA sequencing. Arch Dermatol. 1998 Aug;134(8):963-7.

83- Latha Satish, PhD 1 ; James Lyons-Weiler, PhD 1 ; Patricia A. Hebda, PhD 2 ; Alan Wells, MD, DMSc 1 Gene expression patterns in isolated keloid fibroblasts Wound Repair and RegenerationVolume 14 Issue 4, Pages 463 – 470 Published Online: 23 Aug 2006.

84- C P Lim[1], T-T Phan[2,3], I J Lim[2] and X Cao[1] Stat3 contributes to keloid pathogenesis via promoting collagen production, cell proliferation and migration. Oncogene (2006) 25, 5416–5425.

85- Kim A, DiCarlo J, Cohen C, et al. Are keloids really "gli-loids"?: High-level expression of gli-1 oncogene in keloids. J Am Acad Dermatol. Nov 2001;45(5):707-11.

86- S. Akaishi, R. Ogawa, H. Hyakusoku. Keloid and hypertrophic scar: Neurogenic inflammation hypotheses. Medical Hypotheses, Volume 71, Issue 1, Pages 32-38.

87- Ong CT, Khoo YT, Tan EK, et al. Epithelial-mesenchymal interactions in keloid pathogenesis modulate vascular endothelial growth factor expression and secretion. J Pathol. Jan 2007;211(1):95-108.

88- Gira AK, Brown LF, Washington CV, Cohen C, Arbiser JL. Keloids demonstrate high-level epidermal expression of vascular endothelial growth factor. J Am Acad Dermatol. Jun 2004;50(6):850-3.

89- Lobov IB, Brooks PC, Lang RA. Angiopoietin-2 displays VEGF-dependent modulation of capillary structure and endothelial cell survival in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A. Aug 20 2002;99(17):11205-10.

90- Hayashi T, Nishihira J, Koyama Y, Sasaki S, Yamamoto Y. Decreased prostaglandin E2 production by inflammatory cytokine and lower expression of EP2 receptor result in increased collagen synthesis in keloid fibroblasts. J Invest Dermatol. May 2006;126(5):990-7.

91- Yeh FL, Shen HD, Lin MW, Chang CY, Tai HY, Huang MH. Keloid-derived fibroblasts have a diminished capacity to produce prostaglandin E2. Burns. May 2006;32(3):299-304.

92- Campaner AB, Ferreira LM, Gragnani A, Bruder JM, Cusick JL, Morgan JR. Upregulation of TGF-beta1 expression may be necessary but is not sufficient for excessive scarring. J Invest Dermatol. May 2006;126(5):1168-76.

93- Duncan MR, Berman B. Differential regulation of collagen, glycosaminoglycan, fibronectin, and collagenase activity production in cultured human adult dermal fibroblasts by interleukin 1-alpha and beta and tumor necrosis factor-alpha and beta. J Invest Dermatol. May 1989;92(5):699-706.

94- Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. Cancer Res. Oct 15 1997;57(20):4593-9.

95- Rapala K. The effect of tumor necrosis factor-alpha on wound healing. An experimental study. Ann Chir Gynaecol Suppl. 1996;211:1-53.

96- Phan TT, See P, Tran E, et al. Suppression of insulin-like growth factor signalling pathway and collagen expression in keloid-derived fibroblasts by quercetin: its therapeutic potential use in the treatment and/or prevention of keloids. Br J Dermatol. Mar 2003;148(3):544-52.

97- Placik OJ, Lewis VL Jr. Immunologic associations of keloids. Surg Gynecol Obstet. 1992 Aug;175(2):185-93.

98- Smith, C. The Possible Role of Mast Cells (Allergy) in the Production of Keloid and Hypertrophic Scarring. March/April 1987 - Volume 8 - Issue 2.

99- Steinbrech DS, Mehrara BJ, Chau D, et al. Hypoxia upregulates VEGF production in keloid fibroblasts. Ann Plast Surg. May 1999;42(5):514-9; discussion 519-20.

100- Ichioka, Shigeru MD; Ando, Taichi MD; Shibata, Masahiro PhD; Sekiya, Naomi MT; Nakatsuka, Takashi MD. Oxygen Consumption of Keloids and Hypertrophic Scars. Annals of Plastic Surgery: February 2008 - Volume 60 - Issue 2 - pp 194-197.

101- Griffith BH et al. A follow- up study of the treatment of keloids with triamcinolone acetinoid. Plast Recostr Surg . 1970;46:145-150.

102- Kiil J. Keloids treated with local injection of triamcinolone acetinoid (Kenalog):immediate and long term results> Scand J Plast Reconstr Surg. 1977,11,169-172.

103- Wu WS, Wang FS, Yang KD, Huang CC, Kuo YR. Dexamethasone induction of keloid regression through effective suppression of VEGF expression and keloid fibroblast proliferation. J Invest Dermatol. Jun 2006;126(6):1264-71.

104- Firooz A. Benefits and risks of intralesional corticosteroid injectios in the treatment of dermatological diseases. Clin Exp Dermatol 1995;20:363-370.

105- Amini S, Baum B, Weiss E. A Novel Treatment for Rheumatoid Nodules with Intralesional Fluorouracil. Int J Dermatol. (in press) Accepted on July 9, 2008.

106- Weiss E, Amini S. A novel treatment for knuckle pads with intralesional Fluorouracil. Arch Dermatol. Nov 2007;143(11):1458-60.

107- Flourouracil Filtering Surgery Study Group. Five-year follow-up of the Fluorouracil Filtering Surgery Study. Am J Ophthalmol 1996; 121: 349-366.

108- Fitzpatrick RE. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. Dermatol Surg 1999; 25: 224-232.

109- Asilian A, Darougheh A, Shariati F. New combination of triamcinolone, 5-Fluorouracil, and pulsed-dye laser for treatment of keloid and hypertrophic scars. Dermatol Surg. Jul 2006;32(7):907-15.

110- S. Davison, J. Dayan, M. Clemens, S. Sonni, A. Wang, A. Crane .Efficacy of Intralesional 5-Fluorouracil and Triamcinolone in the Treatment of Keloids Aesthetic Surgery Journal, Volume 29, Issue 1, Pages 40-46.

111- Reduction in matrix metalloproteinase production by tendon and synovial fibroblasts after a single exposure to 5-fluorouracil British Journal of Plastic Surgery, Volume 54, Issue 4, Pages 283-287.

112- W. Liu, X. Wu, Z. Gao, N. Song .Remodelling of keloid tissue into normal-looking skin. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, Volume 61, Issue 12, Pages 1553-1554.

113- Verrecchia F, Mauviel A. Transforming growth factor-b and fibrosis. World J Gastroenterol 2007; 13(22): 3056-3062.

114- Conejo-Mir JS, Corbi R, Linares M. Carbon dioxide laser ablation associated with interferon alfa-2b injections reduces the recurrence of keloids. J Am Acad Dermatol. Dec 1998;39(6):1039-40.

115- Lee JH, Kim SE, Lee AY. Effects of interferon-alpha2b on keloid treatment with triamcinolone acetonide intralesional injection. Int J Dermatol. Feb 2008;47(2):183-6.

116- al-Khawajah MM. Failure of interferon-alpha 2b in the treatment of mature keloids. Int J Dermatol. Jul 1996;35(7):515-7.

117- Davison SP, Mess S, Kauffman LC, Al-Attar A. Ineffective treatment of keloids with interferon alpha-2b. Plast Reconstr Surg. Jan 2006;117(1):247-52.

118- Pittet B, Rubbia-Brandt L, Desmouliere A, et al. Effect of gamma-interferon on the clinical and biologic evolution of hypertrophic scars and Dupuytren's disease: an open pilot study. Plast Reconstr Surg. May 1994;93(6):1224-35.

119- Tredget EE, Shankowsky HA, Pannu R, et al. Transforming growth factor-beta in thermally injured patients with hypertrophic scars: effects of

interferon alpha-2b. Plast Reconstr Surg. Oct 1998;102(5):1317-28; discussion 1329-30.

120- Wong TW, Chiu HC, Yip KM. Intralesional interferon alpha-2b has no effect in the treatment of keloids. Br J Dermatol. May 1994;130(5):683-5.

121- Muszynska A, Palka J, Wolczynski S. Doxorubicin-induced inhibition of prolidase activity in human skin fibroblasts and its implication to impaired collagen biosynthesis. Pol J Pharmacol. Mar-Apr 1998;50(2):151-7.

122- Sasaki T, Holeyfield KC, Uitto J. Doxorubicin-induced inhibition of prolyl hydroxylation during collagen biosynthesis in human skin fibroblast cultures. Relevance to imparied wound healing. J Clin Invest. Dec 1987;80(6):1735-41.

123- Saray Y, Güleç AT. Treatment of keloids and hypertrophic scars with dermojet injections of bleomycin: a preliminary study. Int J Dermatol. Sep 2005;44(9):777-84.

124- España A, Solano T, Quintanilla E. Bleomycin in the treatment of keloids and hypertrophic scars by multiple needle punctures. Dermatol Surg. Jan 2001;27(1):23-7.

125- Bodokh I, Brun P. [Treatment of keloid with intralesional bleomycin]. Ann Dermatol Venereol. 1996;123(12):791-4.

126- Naeini FF, Najafian J, Ahmadpour K. Bleomycin tattooing as a promising therapeutic modality in large keloids and hypertrophic scars. Dermatol Surg. Aug 2006;32(8):1023-9; discussion 1029-30.

127- Copcu E, Sivrioglu N, Oztan Y. Combination of surgery and intralesional verapamil injection in the treatment of the keloid. J Burn Care Rehabil. Jan-Feb 2004;25(1):1-7.

128- D'Andrea F, Brongo S, Ferraro G, Baroni A. Prevention and treatment of keloids with intralesional verapamil. Dermatology. 2002;204(1):60-2.

129- Lawrence WT. Treatment of earlobe keloids with surgery plus adjuvant intralesional verapamil and pressure earrings. Ann Plast Surg. Aug 1996;37(2):167-9.

130- Margaret Shanthi FX, Ernest K, Dhanraj P. Comparison of intralesional verapamil with intralesional triamcinolone in the treatment of hypertrophic scars and keloids. Indian J Dermatol Venereol Leprol. Jul-Aug 2008;74(4):343-8.

131- Skaria AM. Prevention and treatment of keloids with intralesional verapamil. Dermatology. 2004;209(1):71.

132- Berman B, Patel JK, Perez OA, et al. Evaluating the tolerability and efficacy of etanercept compared to triamcinolone acetonide for the intralesional treatment of keloids. J Drugs Dermatol. Aug 2008;7(8):757-61.

133- Papp KA, Keystone EC, Shear NH. Mechanism of action, pharmacokinetics, and drug interactions of etanercept in dermatology. J Cutan Med Surg. Apr, 2007;11 Suppl 1:S3-S13.

134- Zurada JM, Kriegel D, Davis IC. Topical treatments for hypertrophic scars. J Am Acad Dermatol. Dec 2006;55(6):1024-31.

135- Saberstien H et al. Topical Vit E as a cause of erythema-like skin eruption. Arch Dermatol 1984;120, 906-908.

136- Palmieri B, Gozzi G, Palmieri G. Vitamin E added silicone gel sheets for treatment of hypertrophic scars and keloids. Int J Dermatol. Jul 1995;34(7):506-9.

137- Baumann LS, Spencer J. The effects of topical vitamin E on the cosmetic appearance of scars. Dermatol Surg. Apr 1999;25(4):311-5.

138- Jenkins M, Alexander JW, MacMillan BG, Waymack JP, Kopcha R. Failure of topical steroids and vitamin E to reduce postoperative scar formation following reconstructive surgery. J Burn Care Rehabil. Jul-Aug 1986;7(4):309-12.

139- Minoru Haisa, Hitoshi Okochi and Gary R Grotendorst. Elevated Levels of PDGF αReceptors in Keloid Fibroblasts Contribute to an Enhanced Response to PDGF. Journal of Investigative Dermatology (1994) 103, 560–563.

140- Janssen de Limpens AM. The local treatment of hypertrophic scars and keloids with topical retinoic acid. Br J Dermatol. Sep 1980;103(3):319-23.

141- Panabiere-Castaings MH. Retinoic acid in the treatment of keloids. J Dermatol Surg Oncol. Nov 1988;14(11):1275-6.

142- Cruz NI, Korchin L. Inhibition of human keloid fibroblast growth by isotretinoin and triamcinolone acetonide in vitro. Ann Plast Surg. Oct 1994;33(4):401-5.

143- Daly TJ, Golitz LE, Weston WL. A double-blind placebo-controlled efficacy study on tretinoin cream 0.05% in the treatment of keloids and hypertrophic scars. J Invest Dermatol. 1986;86:470.

144- Daly TJ, Weston WL. Retinoid effects on fibroblast proliferation and collagen synthesis in vitro and on fibrotic disease in vivo. J Am Acad Dermatol. Oct 1986;15(4 Pt 2):900-2.

145- Chuangsuwanich A, Gunjittisomram S. The efficacy of 5% imiquimod cream in the prevention of recurrence of excised keloids. J Med Assoc Thai. Jul 2007;90(7):1363-7.

146- Berman B, Frankel S, Villa AM, Ramirez CC, Poochareon V, Nouri K. Double-blind, randomized, placebo-controlled, prospective study evaluating the tolerability and effectiveness of imiquimod applied to postsurgical excisions on scar cosmesis. Dermatol Surg. Nov 2005;31(11 Pt 1):1399-403.

147- Berman B, Kaufman J. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids. J Am Acad Dermatol. Oct 2002;47(4 Suppl):S209-11.

148- Patel PJ, Skinner RB Jr. Experience with keloids after excision and application of 5% imiquimod cream. Dermatol Surg. Mar 2006;32(3):462.

149- Jackson BA, Shelton AJ. Pilot study evaluating topical onion extract as treatment for postsurgical scars. Dermatol Surg. Apr 1999;25(4):267-9.

150- Chung VQ, Kelley L, Marra D, Jiang SB. Onion extract gel versus petrolatum emollient on new surgical scars: prospective double-blinded study. Dermatol Surg. Feb 2006;32(2):193-7.

151- Draelos ZD. The ability of onion extract gel to improve the cosmetic appearance of postsurgical scars. J Cosmet Dermatol. Jun 2008;7(2):101-4.

152- Ho WS, Ying SY, Chan PC, Chan HH. Use of onion extract, heparin, allantoin gel in prevention of scarring in chinese patients having laser removal of tattoos: a prospective randomized controlled trial. Dermatol Surg. Jul 2006;32(7):891-6.

153- Koc E, Arca E, Surucu B, Kurumlu Z. An open, randomized, controlled, comparative study of the combined effect of intralesional triamcinolone acetonide and onion extract gel and intralesional triamcinolone acetonide alone in the treatment of hypertrophic scars and keloids. Dermatol Surg. Nov 2008;34(11):1507-14.

154- Hosnuter M, Payasli C, Isikdemir A, Tekerekoglu B. The effects of onion extract on hypertrophic and keloid scars. J Wound Care. Jun 2007;16(6):251-4.

155- Perez OA, Viera MH, Patel J, et al. A Prospective, Randomized, Invetigator-blinded, Placebo-controlled, Comparative Study Evaluating the Tolerability and Efficacy of Two Topical Therapies for the Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars.

156- Poochareon VN, Berman B. New therapies for the management of keloids. J Craniofac Surg. 2003 Sep;14(5):654-7

157- CT Ong [1], YT Khoo [1], EK Tan [4], A Mukhopadhyay. Epithelial-mesenchymal interactions in keloid pathogenesis modulate vascular endothelial growth factor expression and secretion. The Journal of Pathology2006 Volume 211 Issue 1, Pages 95 – 108.

158- Hu D, Hughes MA, Cherry GW. Topical tamoxifen--a potential therapeutic regime in treating excessive dermal scarring?. Br J Plast Surg. Sep 1998;51(6):462-9.

159- Mikulec AA, Hanasono MM, Lum J, Kadleck JM, Kita M, Koch RJ. Effect of tamoxifen on transforming growth factor beta1 production by keloid and fetal fibroblasts. Arch Facial Plast Surg. Apr-Jun 2001;3(2):111-4.

160- Sandulache VC, Parekh A, Li-Korotky H, Dohar JE, Hebda PA. Prostaglandin E2 inhibition of keloid fibroblast migration, contraction,

and transforming growth factor (TGF)-beta1-induced collagen synthesis. Wound Repair Regen. Jan-Feb 2007;15(1):122-33.

161- Shah M, Foreman DM, Ferguson MW. Neutralisation of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 or exogenous addition of TGF-beta 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring. J Cell Sci. Mar 1995;108 (Pt 3):985-1002.

162- McGrouther DA, et al. A Double Blind, Within Patient, Placebo Controlled Trial to Confirm the Efficacy of Juvista (Avotermin) in Conjunction With Scar Revision Surgery for the Improvement of Disfiguring Scars. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00742443. ClinicalTrials.gov. Available at http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00742443?term=NCT00742443&rank=1. Accessed November 3, 2008.

163- Bush J, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised Dose Ranging Trial to Investigate the Efficacy of Two Different Dosing Regimens of Avotermin (Juvista) in the Improvement of Scar Appearance When Applied to Approximated Wound Margins in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00629811. ClinicalTrials.gov. Available at http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00629811?term=NCT00629811&rank=1. Accessed November 3, 2008.

164- Gilbert P, et al. A Double Blind, Placebo Controlled, Randomised Trial to Investigate the Efficacy of Juvista (Avotermin) in the Improvement of Scar Appearance in Patients Undergoing Bilateral Reduction Mammaplasty. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00432328. ClinicalTrials.gov. Available at http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00432328?term=NCT00432328&rank=1. Accessed November 3, 2008.

165- Young L, et al. A Single-Centre, Double Blind, Randomised, Rising Dose Tolerance Study to Investigate the Safety of Juvista When Administered Following Excision of Ear Lobe Keloids. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00469235. ClinicalTrials.gov.

166- Smith P, Mosiello G, Deluca L, Ko F, Maggi S, Robson MC. TGF-beta2 activates proliferative scar fibroblasts. J Surg Res. Apr 1999;82(2):319-23.

167- Gold MH. A controlled clinical trial of topical silicone gel sheeting in the treatment of hypertrophic scars and keloids. J Am Acad Dermatol. Mar 1994;30(3):506-7.

168- Gold MH. Topical silicone gel sheeting in the treatment of hypertrophic scars and keloids. A dermatologic experience. J Dermatol Surg Oncol. Oct 1993;19(10):912-6.

169- Food and Drug Administration. HHS. General and plastic surgery devices; Classification of silicone sheeting. Final rule. Fed Regist. 2004;69(152):48146-48148.

170- Chan KY, Lau CL, Adeeb SM, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, prospective clinical trial of silicone gel in prevention

of hypertrophic scar development in median sternotomy wound. Plast Reconstr Surg. 2005;116(4):1013-1020; discussion 1021-1022.
171- Fulton JE. Silicone gel sheeting for the prevention and management of evolving hypertrophic and keloid scars. Dermatol Surg. 1995;21:947–51. doi: 10.1016/1076-0512(95)00389-4.
172- O'Brien L, Pandit A. Silicon gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(1):CD003826.
173- Ahn ST, Monafo WW, Mustoe TA. Topical silicone gel for the prevention and treatment of hypertrophic scar. Arch Surg. 1991;126:499–504.
174- de Oliveira GV, Nunes TA, Magna LA, Cintra ML, Kitten GT, Zarpellon S, Raposo Do Amaral CM. Silicone versus nonsilicone gel dressings: a controlled trial. Dermatol Surg. 2001;27:721–6. doi: 10.1046/j.1524-4725.2001.00345.
175- Chernoff WG, Cramer H, Su-Huang S. The efficacy of topical silicone gel elastomers in the treatment of hypertrophic scars, keloid scars, and post-laser exfoliation erythema. Aesthetic Plast Surg. 2007 Sep-Oct;31(5):495-500.

176- Mustoe TA. Aesthetic Plast Surg. 2008 Jan;32(1):82-92. Epub 2007 Oct 30.Evolution of silicone therapy and mechanism of action in scar management.
177- Berman B, Viera MH, Amini S, Huo R, Jones IS. Prevention and management of hypertrophic scars and keloids after burns in children. J Craniofac Surg. 2008 Jul;19(4):989-1006
178- Michael H.et al. Prevention of Hypertrophic Scars and Keloids by the Prophylactic Use of Topical Silicone Gel Sheets Following a Surgical Procedure in an Office Setting. Dermatologic surgery;2001,24: 641-644.
179- Kischer CW, Shetlar MR, Shetlar CL. Alteration of hypertrophic scars induced by mechanical pressure. Arch Dermatol. Jan 1975;111(1):60-4.
180- Linares HA, Larson DL, Willis-Galstaun A. Historical notes on the use of pressure in the treatment of hypertrophic scars or keloids. Burns. 1993;19:17-21.
181- Sharon-Buller A ,Savion Y, Pressure earring as an adjunct to surgical removal of earlobe keloids. Dermatol Surg. 2009 Mar;35(3):490-2. Epub 2009 Feb 22
182- Chrisostomidis C, Konofaos P, Chrisostomidis G. Management of external ear keloids using form-pressure therapy. Clin Exp Dermatol. 2008 May;33(3):273-5
183- Epub 2007 Dec 18Rusciana L, Rossi G, Bono R. Use of cryotherapy in the treatment of keloids. J Dermatol Surg Oncol. 1993;19:529-534
184- Zouboulis CC, Blume U, Buttner P, Orfanos CE. Outcomes of cryosurgery in keloids and hypertrophic scars: a prospective consecutive trial of case series. Arch Dermatol. 1993;129:1146-1151.
185- Intralesional cryosurgery enhances the involution of recalcitrant auricular keloids: a new clinical approach supported by experimental studies.
186- Har-Shai, Yaron M.D.; Amar, Micha; Sabo, Edmond M.D.. Intralesional Cryotherapy for Enhancing the Involution of Hypertrophic Scars and Keloids. Plastic and Reconstructive Surgery: May 2003 - Volume 111 - Issue 6 - pp 1841-1852

187- Har-Shai Y, Sabo E, Rohde E, Hyams M, Assaf C, Zouboulis CC. Wound Repair Regen. 2006 Jan-Feb;14(1):18-27

188- Davies DM. Plastic and reconstructive surgery. Scars, hypertrophic scars, and keloids. Br Med J (Clin Res Ed). Apr 6 1985;290(6474):1056-8.

189- Apfelberg DB, Maser MR, Lash H. The use of epidermis over a keloid as an autograft after resection of the keloid. J Dermatol Surg

190- V. Ziccardi, J. Lamphier. Use of keloid skin as an autograft for earlobe reconstruction after excision .Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, Volume 89, Issue 6, Pages 674-675

191- Brian Berman, Catherine Harrison-Balestra, Oliver A. Treatment of keloid scars post-shave excision with imiquimod 5% cream: a prospective, double-blind, placebo-controlled pilot study. Perez Journal of Drugs in Dermatology, May, 2009

192- Sellier S, Boullie MC, Joly P, Dehesdin D. Treatment of keloids with shaving and cryosurgery: preliminary reports. Ann Dermatol Venereol. 2006 Mar;133(3):225-9.

193- Bourrel P, Resillot A, Piquard B .Treatment of keloid scars by subtotal excision and graft (apropos of l4 cases)] Ann Chir Plast. 1972;17(4):304-6.

194- Field LM. Subtotal keloid excision--a preferable preventative regarding recurrence. Dermatol Surg. 2001 Mar;27(3):323-4.

195- Groos N, Guillot M, Zilliox R, Braye FM. Use of an artificial dermis (Integra) for the reconstruction of extensive burn scars in children. About 22 grafts. Eur J Pediatr Surg. Jun 2005;15(3):187-92.

196- Compton CC. The biology of cultured epithelial autografts: an eight-year study in pediatric burn patients. Eur J Pediatr Surg. 1992;2:216-222.

197- Carter DM, Lin A, Varghese MC, Caldwell D, Pratt LA, Eisinger M. Treatment of junctional epidermolysis bullosa with epidermal autografts. J Am Acad Dermatol. 1987;17:246-250.

198- Compton CC. The biology of cultured epithelial autografts: an eight-year study in pediatric burn patients. Eur J Pediatr Surg. 1992;2:216-222.

199- Nakano M, Yoshida T, Ohura T, Azami K, Sennoo A, Fuse Y. Clinicopathologic studies on human epithelial autografts and allografts. Plast Reconstr Surg. 1992;90:899-909.

200- Green H, Kehinde O, Thomas J. Growth of cultured human epidermal cells into multiple epithelia suitable for grafting. Proc Natl Acad Sci U S A. 1979;76:5665-5668.

201- Petersen MJ, Lessane B, Woodley DT. Characterization of cellular elements in healed cultured keratinocyte autografts used to cover burn wounds. Arch Dermatol. 1990;126:175-180

202- Still JM, Orlet HK, Law EJ. Use of cultured epidermal autografts in the treatment of large burns. Burns. 1994;20:539-541.

203- Ann F. Haas, MD; Debra A. Reilly, MD. Cultured Epithelial Autografts in the Treatment of Extensive Recalcitrant Keloids . Archives of dermatology, vol 134, no 5 may 1998.

204- Woolery-Lloyd H, et al. A Prospective, Randomized, Controlled Pilot Study of Apligraf for the Treatment and Prevention of Recurrence of Excised Keloids. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00587587. ClinicalTrials.gov. Available at http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00587587?term=NCT00587587&rank=1. Accessed October 31, 2008.

205- Soderberg T, Hallmans G, Bartholdson L. Treatment of keloids and hypertrophic scars with adhesive zinc tape. Scand J Plast Reconstr Surg. 1982;16:261-266.

206- Parikh DA, Ridgway JM, Ge NN. Keloid banding using suture ligature: a novel technique and review of literature. Laryngoscope. 2008 Nov;118(11):1960-5

207- Sakamoto T, Oya N, Shibuya K, Nagata Y, Hiraoka MDose-response relationship and dose optimization in radiotherapy of postoperative keloids.. Radiother Oncol. 2009 May;91(2):271-6. Epub

208- oqawa R et al.Postoperative radiation therapy for keloid , Plast Reconstr Surg. 2008 Apr;121(4):1513

209- Ogawa R, Miyashita T, Hyakusoku H, Akaishi S, Kuribayashi S, Tateno A.Postoperative radiation protocol for keloids and hypertrophic scars: statistical analysis of 370 sites followed for over 18 month.Ann Plast Surg. 2007 Dec;59(6):688-91

210- Sakamoto T, Oya N, Shibuya K, Nagata Y, Hiraoka M Dose-response relationship and dose optimization in radiotherapy of postoperative keloids.Radiother Oncol. 2009 May;91(2):271-6. Epub 2009 Feb 7

211- Garg MK, Weiss P, Sharma AK, et al. Adjuvant high dose rate brachytherapy (Ir-192) in the management of keloids which have recurred after surgical excision and external radiation. Radiother Oncol. Nov 2004;73(2):233-6. [Medline].

212- Norris JE. Superficial x-ray therapy in keloid management: a retrospective study of 24 cases and literature review. Plast Reconstr Surg. May 1995;95(6):1051-5. [Medline].

213- Klumpar DJ, Murray JC, Anscher M. Keloids treated with excision followed by radiation therapy. J Am Acad Dermatol. 1994;31:225-231

214- Norris JEC. Superficial X-ray therapy in keloid management: a retrospective study of 24 cases and literature review. Plast Reconstr Surg. 1995;95:1051-1055.

215- Ollstein RN, Siegel HW, Gillooley JF, Barsa JM. Treatment of keloids by combined surgical excision and immediate post-operative X-ray therapy. Ann Plast Surg. 1981;7:281-285.

216- Bölke E, Peiper M, Budach W, Matuschek C, Schwarz A, Orth K, Gripp S. Eur J Med Res. 2007 Jul 26;12(7):320-2 Unilateral keloid formation after bilateral breast surgery and unilateral radiation.

217- Alster TS, Kurban AK, Grove GL, Grove MJ, Tan OT. Alteration of argon laser-induced scars by the pulsed dye laser. Lasers Surg Med. 1993;13(3):368-73.

218- Abergel RP, Dwyer RM, Meeker CA, Lask G, Kelly AP, Uitto J. Laser treatment of keloids: a clinical trial and an in vitro study with Nd:YAG laser. Lasers Surg Med. 1984;4(3):291-5.

219- Alster TS. Cutaneous resurfacing with CO2 and erbium: YAG lasers: preoperative, intraoperative, and postoperative considerations. Plast Reconstr Surg. Feb 1999;103(2):619-32; discussion 633-4. [Medline].

220- Alster TS. Laser treatment of hypertrophic scars. Facial Plast Surg Clin N Am. 1996;4:267-274.

221- Alster TS. Laser treatment of hypertrophic scars, keloids, and striae. Dermatol Clin. Jul 1997;15(3):419-29.

222- Alster TS. Improvement of erythematous and hypertrophic scars by the 585-nm flashlamp-pumped pulsed dye laser. Ann Plast Surg. Feb 1994;32(2):186-90.

223- Dierickx C, Goldman MP, Fitzpatrick RE. Laser treatment of erythematous/hypertrophic and pigmented scars in 26 patients. Plast Reconstr Surg. Jan 1995;95(1):84-90; discussion 91-2.

224- Alster TS, Williams CM. Treatment of keloid sternotomy scars with 585 nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser. Lancet. May 13 1995;345(8959):1198-200.

225- Alster TS, McMeekin TO. Improvement of facial acne scars by the 585 nm flashlamp-pumped pulsed dye laser. J Am Acad Dermatol. Jul 1996;35(1):79-81.

226- Alster TS, Lewis AB, Rosenbach A. Laser scar revision: comparison of CO2 laser vaporization with and without simultaneous pulsed dye laser treatment. Dermatol Surg. Dec 1998;24(12):1299-302. [Medline].

227- Alster T. Laser scar revision: comparison study of 585-nm pulsed dye laser with and without intralesional corticosteroids. Dermatol Surg. Jan 2003;29(1):25-9.

228- Manuskiatti W, Fitzpatrick RE. Treatment response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars: comparison among intralesional corticosteroid, 5-fluorouracil, and 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser treatments. Arch Dermatol. Sep 2002;138(9):1149-55.

229- Nouri K, Jimenez GP, Harrison-Balestra C, Elgart GW. 585-nm pulsed dye laser in the treatment of surgical scars starting on the suture removal day. Dermatol Surg. 2003;29(1):65-73

230- PO-YU SHIH et al. Rapid Recurrence of Keloid after Pulse Dye Laser Treatment. Dermatologic Surgery 2008,34:1124-1127.

231- Alster TS. On: increased smooth muscle actin, factor XIIIa, and vimentin-positive cells in the papillary dermis of carbon dioxide laser-debrided porcine skin. Dermatol Surg. Jan 1998;24(1):155.

232- Kuo YR, Wu WS, Wang FS. Flashlamp pulsed-dye laser suppressed TGF-beta1 expression and proliferation in cultured keloid fibroblasts is mediated by MAPK pathway. Lasers Surg Med. April 2007;39(4):358-64.

233- Reiken SR, Wolfort SF, Berthiaume F, Compton C, Tompkins RG, Yarmush ML. Control of hypertrophic scar growth using selective photothermolysis. Lasers Surg Med. 1997;21(1):7-12.

234- Ross E, Naseef G, Skrobel M. In vivo dermal collagen shrinkage and remodeling following CO2 laser resurfacing. Lasers Surg Med. 1996;18:38.

235- C.Schmults . Laser Treatment of Vascular Lesions.Dermatologic Clinics, Volume 23, Issue 4, Pages 745-755.

236- Manuskiatti W, Fitzpatrick RE, Goldman MP. Energy density and numbers of treatment affect response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars to the 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser. J Am Acad Dermatol. Oct 2001;45(4):557-65

237- Cartier H. Use of intense pulsed light in the treatment of scars. J Cosmet Dermatol. Jan 2005;4(1):34-40. [Medline].

238- Erol OO, Gurlek A, Agaoglu G, Topcuoglu E, Oz H. Treatment of hypertrophic scars and keloids using intense pulsed light (IPL). Aesthetic Plast Surg. Nov 2008;32(6):902-9.

239- Ross E, Naseef G, Skrobel M. In vivo dermal collagen shrinkage and remodeling following CO2 laser resurfacing. Lasers Surg Med. 1996;18:38.

240- L.Chiu presenter, C.Sun, A.Yeh, B.Torkian, A.Karamzadeh, B.Tromberg, B.Wong . Photodynamic therapy on keloid fibroblasts in engineered keratinocyte-fibroblast co-culture . Otolaryngology - Head and Neck Surgery, Volume 131, Issue 2, Pages P134-P135

241- Meshkinpour A, Ghasri P, Pope K, Lyubovitsky JG, Risteli J, Krasieva TB, Kelly KM . Treatment of hypertrophic scars and keloids with a radiofrequency device: a study of collagen effects. Lasers Surg Med. 2005 Dec;37(5):343-9

242- Mang R, Krutmann J. UVA-1 Phototherapy. Photodermatol Photoimmunol Photomed. Apr 2005;21(2):103-8. [Medline].

243- Krutmann J, Czech W, Diepgen T, Nieder R, Kapp A, Schöpf E. High-dose UVA1 therapy for the treatment of patients with atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 1992;26:225-230. ISI | PUBMED

244- Gruss C, Stücker M, von Kobyletzki G, et al. Low dose UVA-1 phototherapy in disabling pansclerotic morphoea of childhood [letter]. Br J Dermatol. 1997;136:293-294.

245- Stege H, Berneburg M, Humke S, et al. High-dose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma. J Am Acad Dermatol. 1997;36:938-944.

246- Kerscher M, Volkenandt M, Gruss C, et al. Low-dose UVA1 phototherapy for treatment of localized scleroderma. J Am Acad Dermatol. 1998;38:21-26.

247- Scharfetter K, Wlaschek M, Hogg A, et al. UVA irradiation induces collagenase in human dermal fibroblasts in vitro and in vivo. Arch Dermatol Res. 1991;283:506-511.

248- Petersen MJ, Hansen C, Craig S. Ultraviolet A radiation stimulates collagenase production in cultured human fibroblasts. J Invest Dermatol. 1992;99:440-444.

249- Onwukwe MF. Treating keloids by surgery and methotrexate. Arch Dermatol. 1980 Feb;116(2):158

250- Adjunct Therapies to Surgical Management of Keloids .Dermatologic Surgery2008 .Volume 22 Issue 2, Pages 126 – 130.

251- Peacock EE. Pharmacologic control of surface scarring in human beings. Ann Surg 1981: 193: 592–597.

252- Chvapil M, Peacock EE Jr, Carlson EC, Blau S, Steinbronn K, Morton D. Colchicine and wound healing. J Surg Res. Jan 1980;28(1):49-56.

253- Liang DN, Gao JH, Lu F. Apoptosis of human keloid fibroblast induced by small interfering RNA-mediated CyclinD1 gene silencing. Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi. 2008 Jul;24(4):307-10.

254- Xu B, Liu ZZ, Zhang J, Zong XL, Cai JL. Effects of recombinant adenovirus-mediated double suicide genes on implanted human keloid: experiment with athymic mice. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2008 Dec 30;88(48):3428-31

255- Zhang GY, Yi CG, Li X, Zheng Y, Niu ZG, Xia W, Meng Z, Meng CY, Guo SZ. Inhibition of vascular endothelial growth factor expression in keloid fibroblasts by vector-mediated vascular endothelial growth factor shRNA: a therapeutic potential strategy for keloid. Arch Dermatol Res. 2008 Apr;300(4):177-84. Epub 2008 Feb 1.

256- Yu H, Bock O, Bayat A, Ferguson MW, Mrowietz U. Decreased expression of inhibitory SMAD6 and SMAD7 in keloid scarring. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2006;59(3):221-9

257- Meier K, Nanney LB. Emerging new drugs for scar reduction. Expert Opin Emerg Drugs. Mar 2006;11(1):39-47.

258- Douglas L,et al. Treatment of keloids and hypertrophic scars, Meta-analysis and review of the literature. Arch facial Plast Surg;2006, 8,362-368.

259- Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, et al. International clinical recommendations on scar management. Plast Reconstr Surg. 2002;110:560–571.

260- Chowdri NA, Masarat M, Mattoo A, Darzi MA. Keloids and hypertrophic scars: Results with intraoperative and serial postoperative corticosteroid injection therapy. Aust N Z J Surg. 1999;69:655–659.

261- Berman B, Flores F. Recurrence rates of excised keloids treated with postoperative triamcinolone acetonide injections or interferon alfa-2b injections. J Am Acad Dermatol. 1997;37:755–757.

262- Bulstrode NW, Mudera V, McGrouther DA, Grobbelaar AO, Cambrey AD. 5-Fluorouracil selectively inhibits collagen synthesis. Plast Reconstr Surg. 2005;116:209–221; discussion 222–223.

263- Apikian M, et al. Intralesional 5-flourouracil in the treatment of keloid scars.Australas J Dermatol 2004;45:140-3.

264- Nanda S,Reddy BS. Intralesional 5-fluorouracil as a treatment modality of keloids.Dermatol Surg 2004;30:54-7.

265- Haurani, Mounir J et al. 5-Fluorouracil Treatment of Problematic Scars. Plastic and Reconstructive Surgery. Issue: Volume 123(1), January 2009, pp 139-148

266- Wittenberg GP, et al. prospective, single-blind, randomized, controlled study to assess the efficacy of the 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser and silicon gel sheeting in hypertrophic scar treatment. Arch Dermatol 1999;135:1049-55.

267- Chan HH, et al. The use of pulsed dye laser in the prevention and treatment of hypertrophic scars in Chinese persons. Dermatol Surg 2004;30:987-94.

268- Conoloque et al. Treatment of surgical scars with cryogen cooled 595nm Pulsed dye laser ;2006

269- AlamM, et al. clinical effect of… dermatology Surg 2006.

270- Friedman RM. Abnormal scars. Sel Red Plast Surg 1995; 8,20-27.

271- Mercer DM, et al.”oyster splints ”a new compression device for the treatment of keloid scar of the ear. Br J Plast Surg. 1983; 36, 75-78.

272- Sclafani P,et al. prevention of earlobe keloid recurrence after excision with postoperative corticosteroid injections versus radiation therapy: a randomized,prospective study and review of the literature. Dermatol Surg 1996;22, 569-574.

273- Stashower ME.Successful treatment of earlobe keloid with imiquimod after tangential shave excision.Dermatol Surg 2006;32: 380-386.

274- Harvey Kemble JV. The manegmant of scars, hypertrophic scars and keloids.Surgery 1988;54:1286.

275- Richard-Kadio M, et al. Intra-keloid excision and deferred corticoid infiltration in the treatment of keloids. University Hospital Center of Treichville-Abidjan. 1990 Jul-Sep;50(3):279-85.

276- Ladin, D. A., Hou, Z., Patel, D., et al. P53 and apoptosis alterations in keloids and keloid fibroblasts. Wound Repair Regen. 6: 28, 1998.

277- Sayah, D. N., Soo, C., Shaw, W. W., et al. Downregulation of apoptosis-related genes in keloid tissues. J. Surg. Res. 87: 209, 1999.

278- Lou, S. K., Benthan, M., Raffoul, W., Panizzon, R. G., and Egloff, D. V. Abnormal balance between proliferation and apoptotic cell death in fibroblasts derived from keloid lesions. Plast. Reconstr. Surg. 107: 87, 2001.

279- Cosman B, et al. Correlation of keloid recurrence with completeness of local excision: a negative report. Plast Reconstr Surg. 50:163, 1972.

280- Raj Ragoowansi , et al . Treatment of keloids by surgical excision and immediate post-operative Single-Fraction Radiotherapy.

281- Chen MA et al. Scar management: prevention and treatment stratigies. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2005;13:242-7.

282- Niessen FB, et al. The role of suture material in hypertrophic scar formation: Monocryl vs. Vicryl-rapide. Ann Plast Surg. 1997. 39(3):254-60

283- Murray JC . scars and keloids. Dermatol Clin 1993;11: 697-708.

284- Ogawa R, et al. Post-operative electron beat irradiation therapy for keloid and hypertrophic scars: retrospective study of 147 cases followed for more than 18 months.

285- Newsome E,et al.Wound healing,keloids. Emedicine web site.March 2006.

286- Shons AR,et al. The treatment of earlobe keloids by surgical excision and post operative triamcilonlone injection. Ann Plast Surg 1983; 10- 480-482.

287- Nam JH et al A study of intra-lesional excision of keloids. Korean dermatol 2009;Jun 47(6):641-648.

288- Garg M et al. Adjuvant high dose rate brachytherapy (Ir -192) in the management of keloids which recurred after surgical excision and external radiation. Oncol, 73: 223, 2004.

289- Darzi MA, et al. Evaluation of various methods of treating keloids and hypertrophic scars: a 10-year follow-up study.Br J Plast Surg 1992;45,374-379.

الفهرست


THE END